UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 128

DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Etude critique de quelques-uns de ses signes

Essai de Traitement par les Diastases tissulaires

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Juin 1922

PAR

KING LI PIN

Docteur ès Sciences naturelles, Assistant à la Clinique médicale du professeur J. Teissier

Né le 24 Mai 1896, à Shangyu, Checkiang (Chine)

LYON

IMPRIMERIE F. REY

57, Rue Franklin, 57

1922

DE

L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Etude critique de quelques-uns de ses signes

Essai de Traitement par les Diastases tissulaires

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	MM. HUGOUNENQ.
Doyen	J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD.
Cliniques chirurgicales	TIXIER. BERARD.
Clinique obstétricale et accouchements	COMMANDEUR.
Clinique ophtalmologique	ROLLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS.
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	WEILL.
Clinique des maladies des femmes	POLLOSSON (A.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS.
Clinique des maladies des voies urinaires	ROCHET.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	CLUZET.
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ.
Chimie organique et toxicologie	MOREL.
Matière médicale et botanique	MOREAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART.
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	DOYON.
Pathologie interne	COLLET.
Pathologie et thérapeutique générales	MOURIQUAND.
Anatomie pathologique	PAVIOT.
Chirurgie opératoire	VILLARD.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.).
Médecine légale	Etienne MARTIN.
Hygiène	COURMONT (P.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	PIC.
Pharmacologie	FLORENCE (A.).

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL.
Botanique	BRETIN.
Embryologie	HOVELACQUE.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	GARIN.	DUROUX.	CORDIER.
BRETIN.	SAVY.	HOVELACQUE.	ROUBIER.
LERICHE.	FROMENT.	TRILLAT.	FAVRE.
THEVENOT (Léon).	THEVENOT (Lucien).	SARVONAT.	MURARD.
TAVERNIER.	PIERY.	FLORENCE (G.).	BONNET.
CADE.	COTTE.	ROCHAIX.	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, *secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. TEISSIER, *Président* ; M. ARLOING, *Assesseur* ;
MM. CADE et THÉVENOT Lucien, *Agrégés.*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 128

DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Etude critique de quelques-uns de ses signes
Essai de Traitement par les Diastases tissulaires

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR J. TEISSIER)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Juin 1922

PAR

KING LI PIN

Docteur ès Sciences naturelles, Assistant à la Clinique médicale du professeur J. Teissier

Né le 24 Mai 1896, à Shangyu, Checkiang (Chine)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

LYON

IMPRIMERIE F. REY

57, Rue Franklin, 57

1922

A mon Père

le Docteur H. Y. KING

Doyen du « Peiyang Medical College », Tien-Tsin
Médecin en chef de première classe de la marine
Chevalier de la Légion d'Honneur

A ma Mère

A mes Sœurs et a mon Frère

A la mémoire de mon Maitre et Précepteur
le Professeur OUANG YEN NON

A mon Maitre et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. TEISSIER

Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Lyon

Associé national de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

A mes Juges

Monsieur le Professeur F. ARLOING
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur agrégé CADE
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur agrégé Lucien THEVENOT
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Maitres de la Faculté de Médecine
de la Faculté des Sciences et des
Hopitaux de Lyon

A mes Amis

DU MÊME AUTEUR

1. — Etude de l'influence des anesthésiques généraux sur la constitution du sang. (*Thèse* de Doctorat ès Sciences Naturelles, Lyon, 1919-1920).

2. — Influence de la périsympathectomie des vaisseaux se rendant au foie sur la pression artérielle et le nombre des leucocytes. (C. R. Soc. Biol., 1922).

3. — Recherches de l'influence des anesthésiques sur la glycémie (*Science,* Nankin, Chine, VII, N° 1, 1922).

4. — Cancer (Etude de quelques théories). (*Science,* Nankin, Chine, VII, N° 2, 1922).

5. — Sang (Quelques points historiques). (*Science,* Nankin, Chine, III, N° 5 et 7).

6. — Effets de l'administration des diastases tissulaires hépatiques sur la crise hémoclasique digestive provoquée et la glycosurie phloridzique. (C. R. Acad. Sc. Paris, 1922). (En collaboration avec les Docteurs J.-F. Martin et Vassitch).

7. — De l'exploration de la fonction glycogénique et de la fonction protéopexique du foie en clinique. (*Bull. Méd. Franco-Chinois,* Pékin, sous presse). (En collaboration avec les Docteurs J.-F. Martin et Vassitch).

La soutenance de thèse, couronnement d'une longue période de travail, marque pour l'étudiant d'hier le médecin de demain, une étape décisive de l'existence et impose le recueillement.

Deux sentiments dominent la pensée : tout d'abord une impression spontanée de satisfaction, de joie, malheureusement bien vite tempérée par une certaine nostalgie, une certaine tristesse.

Le cycle des études est clos : plus de ces préparations d'examens souvent fastidieuses, de ces recherches parfois obsédantes. L'ère du travail personnel où s'affirmera la personnalité va commencer : c'est le début de la réalisation, avec ce qu'elle comporte de fierté et d'orgueil. C'est aussi pour nous, en particulier, la perspective de bientôt retrouver les nôtres depuis si longtemps quittés.

Mais cette joie première ne va pas sans un sentiment mélancolique quand on songe que va finir une phase de la vie qui comportait des heures laborieuses avec leur ennui, c'est certain, mais aussi et surtout avec leurs joies qui restent parmi les meilleures.

Et si on envisage avec sérénité et sans trop d'effroi l'existence que l'on va vivre, comment ne pas penser à ce que l'on va quitter, aux maîtres qui nous ont instruit et guidé, aux amis et aux compagnons d'études, au Pays qui nous a accueilli et dont la culture, le génie et la gloire brillent dans le monde d'un éclat incontesté.

De tout ce passé qui fut notre jeunesse, nous conser-

vons le souvenir le plus pur, le plus inaltérable, à nos maîtres qui nous firent ce que nous sommes, ira toujours notre reconnaissance la plus affectueuse. Et, parmi eux, il nous plaît de citer tout d'abord M. le professeur J. Teissier. C'est sous sa savante direction et sous sa paternelle égide que nous avons fait nos premiers pas en médecine. Il restera à nos yeux le modèle du chef d'école, mainteneur des traditions léguées et pionnier des idées d'avant-garde, animateur puissant autant qu'éducateur incomparable. L'honneur qu'il nous fait, en acceptant la présidence de notre thèse, restera le meilleur des encouragements au seuil de notre carrière.

Nos sentiments reconnaissants vont aussi à M. le professeur E. Couvreur, directeur du Laboratoire de physiologie de la Faculté des Sciences de l'Université de Lyon. Auprès de lui, nous nous sommes rendu compte que la « Science de la vie » est la base même de la médecine. Durant quatre années, nous avons été dirigé par lui avec une bienveillance qui restera inoubliable.

Un chef de clinique médicale de l'Université de Lyon, sympathique entre tous, s'est montré pour nous un ami excellent et dévoué, ne nous ménageant ni son temps, ni sa peine, ni ses conseils éclairés, le docteur J.-F. Martin. Nous le remercions de tout cœur.

M. le docteur Bost, ancien chef de Laboratoire, nous a laissé mettre à contribution son extrême obligeance lorsque nous nous heurtions à l'obstacle d'analyses chimiques difficiles. M. le docteur L. Mayet, chargé de cours à la Faculté des Sciences de Lyon, nous a fourni de très utiles renseignements bibliographiques. M. F. Maignon, professeur à l'Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort, nous a laissé, avec

son amabilité coutumière, expérimenter les diastases tissulaires. Très sincèrement, merci !

Nous ne saurions jamais oublier nos amis de la Clinique et du Laboratoire du professeur Teissier : MM. les docteurs Bocca et Milhaud auxquels nous devons des observations de malades particulièrement intéressantes ; MM. Chambon, Peillod et Vassitch pour l'aide qu'ils nous ont accordée dans l'exécution de nos recherches de laboratoire. Nous leur resterons toujours sincèrement dévoué.

Lyon, le 10 juin 1922.

INTRODUCTION

Le foie, par suite de ses multiples fonctions connues ou encore inconnues actuellement, présente une pathologie fort complexe et toute spéciale. Il y a quelques années encore, on se contentait d'étudier les quelques signes urinaires qui caractérisent le syndrome de l'insuffisance hépatique, telles que : l'augmentation ou la diminution du taux d'urée, la présence de l'urobiline, etc... Mais à mesure que l'anatomie et la physiologie pathologiques progressent, on s'aperçoit qu'en face des altérations les plus complètes et des lésions les plus indiscutables du foie, révélées par l'autopsie, on ne trouve pas les signes urinaires du syndrome d'insuffisance hépatique, ou que ces signes sont peu nets. Ces faits ont pour résultat de jeter un discrédit sur l'ensemble des travaux effectués jusqu'à ce jour.

Ce discrédit n'est point justifié. Il faut tenir compte, ici plus qu'ailleurs, que le foie ne doit pas être considéré comme étant un organe qui présente une seule insuffisance, caractérisée par les quelques signes urinaires. Le foie est, au contraire, un organe à fonctions multiples. Donc, il n'y a pas *une seule* insuffisance, mais *des* insuffisances hépatiques.

La multiplicité de ces fonctions (glycogénique, antitoxi-

que, protéopexique, adipopexique, uréogénique, uricolytique, coagulante, etc...), a déjà rendu singulièrement complexe la pathologie du foie. Mais cette complexité ne s'arrête point là, elle va plus loin. S'y ajoute la suppléance fonctionnelle du foie, la solidarité des organes entre eux. La conception de notre maître, le professeur J. Teissier, sur les néphrites chroniques, n'est-elle pas le plus bel exemple de ce genre ? « Le foie, dit-il, joue un rôle essentiel dans le développement, la tolérance, l'évolution des rétentions azotées. C'est le pivot de la régularisation antitoxique et l'instrument de défense primordial contre les dangers de l'hyperazotémie et de l'intoxication ammoniacale. » Par l'insuffisance de l'élimination des produits azotés, l'organisme est menacé d'une intoxication ammoniacale, le foie intervient et se dresse en barrière contre les agents nuisibles de l'organisme, en se solidarisant avec les reins.

Nous étudierons, dans ce modeste travail, seulement trois signes de ces insuffisances hépatiques.

Voici le plan du travail que nous nous proposons d'exposer :

I. — L'épreuve de la glycosurie phloridzique.

II. — L'épreuve de la crise hémoclasique digestive provoquée.

III. — Le coefficient azoturique.

IV. — Etudes des diastases tissulaires et de leur utilisation en thérapeutique : organo-zymothérapie.

V. — Les observations cliniques.

VI. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

L'Épreuve de la Glycosurie phloridzique

I. — Généralités

Avant d'aborder la question de l'épreuve de la glycosurie phloridzique, il nous semble nécessaire de dire quelques mots sur la fonction glycogénique du foie comme introduction à l'étude de son mécanisme. Nous allons essayer de donner dans les quelques lignes qui suivent ce bref exposé.

Le foie constitue la principale réserve de matières hydrocarbonées de l'organisme. En découvrant dans cet organe une matière analogue à l'amidon des végétaux, Claude Bernard, le fondateur de la physiologie expérimentale, mit en évidence un fait de la plus haute portée, tant au point de vue de la médecine que de la physiologie générale.

Il démontra en même temps que le foie est un organe formateur de sucre : le sang qui sort du foie par les veines sus-hépatiques contient beaucoup plus de sucre que le sang

qui y entre par la veine porte. Il démontra ensuite que cet organe forme aussi du glycogène, à l'aide des matériaux qui proviennent des aliments. Nous signalons en passant que les constatations de nos maîtres : M. R. Dubois, chez les marmottes en hibernation, et M. E. Couvreur, sur les vers à soie, semblent démontrer que les corps gras collaborent eux aussi à la formation du glycogène. Le foie régularise la constante glycémique du sang, qui, d'après Claude Bernard, est de 1,5 %.

Les sucres et les substances qui sont susceptibles d'être transformés en sucre, arrivent au foie par la veine porte, le foie les arrête. Ces substances subissent alors une sorte de transformation et deviennent du glycogène, qui s'accumule dans la glande hépatique et que l'on peut mettre en évidence par les procédés histo-chimiques.

Le travail musculaire consomme une partie de sucre du sang. Pour remplacer cette perte, le foie fournit au sang, par la transformation du glycogène, le sucre nécessaire, cela sous l'influence d'un ferment hépatique.

Nous voyons donc que la fonction glycogénique est des plus importantes, et que son exploration ne doit pas manquer d'intérêt.

Le procédé que nous utilisons dans le service de M. le professeur J. Teissier est l'épreuve de la glycosurie phloridzique. L'injection hypodermique de phloridzine, une glucoside extraite de la racine de pommier, provoque une glycosurie passagère, qui dure plusieurs heures. Le retard de l'élimination du sucre par les urines indique que l'organe hépatique est plus ou moins insuffisant.

Plusieurs théories ont été soutenues pour expliquer le mécanisme de cette production de sucre spontanée. Avant

d'expliquer celle qui est admise à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon, nous citerons au point de vue documentaire les théories suivantes :

1° Théorie nerveuse

La théorie nerveuse a été soutenue par Paderi, qui invoqua en sa faveur les phénomènes toxiques qu'on observe dans le diabète phloridzique. D'après lui, il y aurait une excitation portant sur les centres bulbaires.

Mais, pour obtenir les phénomènes toxiques (troubles cardiaques, troubles respiratoires), il faut injecter des doses très fortes de cette glucoside, alors que la glycosurie se produirait, cliniquement, sous l'influence d'une dose minime et ne s'accompagnerait alors d'aucun trouble nerveux.

Un argument décisif contre la théorie nerveuse a été fournie par l'expérience de R. Lépine. Cet auteur a sectionné, chez dix chiens, la moelle à des hauteurs variables : la glycosurie a continué à se produire sous l'influence de la phloridzine ; elle n'est donc pas influencée par la section médullaire coupant ainsi le contrôle bulbaire.

2° Théorie pancréatique

Ce serait l'action de la phloridzine sur le pancréas qui produirait la glycosurie.

Cette théorie ne serait justifiée que si l'ablation du pancréas ne produisait aucune glycosurie. Or, plusieurs physiologistes : Hédon, Minkowski, Paderi, ont constaté que l'extirpation du pancréas provoque la glycosurie, et qu'après cette extirpation, l'injection de la phloridzine produit

encore une augmentation très nette de cette glycosurie. La phloridzine agit donc sur un autre organe que le pancréas.

3° Théorie rénale

La théorie rénale a été surtout soutenue par MM. Achard et Delamare. Ce dernier y a consacré le sujet de sa thèse de médecine. Ces deux auteurs ont institué cette épreuve à l'exploration de l'élimination rénale.

Le rein, comme nous savons, peut être considéré, soit comme un simple filtre, soit comme un organe glandulaire. Dans le premier cas, il y a une simple élimination ; dans le second, il y a une élaboration rénale.

La théorie de l'élimination repose sur les faits suivants : la diminution de la glycémie et la diminution de la teneur en sucre de la lymphe du canal thoracique. Mais ces faits sont fort contestables : la diminution de la glycémie (hypoglycémie) n'est jamais constante. Rappelons que Levene a trouvé dans trois expériences sur quatre de l'hyperglycémie, c'est-à-dire, au lieu d'une diminution, au contraire une augmentation.

Dans la théorie de l'élaboration, le rein n'est plus considéré comme étant un organe incapable de retenir le sucre, mais l'épithélium des *tubuli contorti* est capable d'élaborer par sa propre activité le sucre éliminé. Ce serait une véritable synthèse du sucre aux dépens des protéiques (Boldi et Paderi). La glycosurie serait un véritable diabète rénal (Pick, Levene, Delamare).

Si on admet la théorie rénale, le retard de l'élimination de la glycosurie phloridzique signifierait donc une lésion plus ou moins évidente du rein.

Ces conclusions ne sont pas celles que l'on admet à l'école lyonnaise. A la suite des recherches systématiques pratiquées chez les malades qui sont porteurs soit de lésions rénales, soit de lésions rénales ayant secondairement retenti sur le foie, le professeur J. Teissier et son élève J. Rebattu arrivent à une autre théorie, qui est la suivante :

4° Théorie de la symbiose hépato-rénale

La théorie, que J. Teissier et J. Rebattu ont soutenue n'est pas une théorie exclusivement hépatique. Elle fait intervenir le rôle rénal dans la production du sucre. Ce rôle a été démontré par une série d'expériences de R. Lépine : le sang de la veine rénale, chez les animaux qui ont reçu de la phloridzine, contient plus de sucre que le sang de l'artère rénale. Mais ce rôle de synthèse du sucre par les épithélia rénaux n'est point suffisant, il faut un élément hépatique, qui fournirait du glycogène.

Voici une des expériences fort démonstratives que nous empruntons à la thèse de J. Rebattu :

Un chien de 25 kilos constitue le sujet de cette expérience.

DATE	INJECTIONS		URINE ÉLIMINÉE EN 16 HEURES	SUCRE P. 1000
7 juin 1910..	Phloridzine ..	0,005	700 cc.	1,98
10 juin 1910..	Glycogène	0,05	600 cc.	1,50
13 juin 1910..	Phloridzine .. et Glycogène	0,005 0,05	500 cc.	5,87

D'après ces expériences si intéressantes, on remarque que sous l'influence de glycogène, l'injection de phloridzine

provoque une élimination plus grande de sucre. Comme le foie constitue l'organe producteur de glycogène, l'élément hépatique dans la glycosurie est démontré.

Les observations cliniques ont confirmé le bien-fondé de la théorie hépato-rénale. M. J. Rebattu a montré dans sa thèse de médecine (Lyon, 1909-1910), que s'il s'agit de lésions rénales pures, la glycosurie phloridzique est négative dans seulement 0,23 % des cas. Mais si, outre les lésions rénales, il existe des lésions hépatiques, la glycosurie phloridzique est négative dans 90,3 % des cas.

Ce même auteur a trouvé en outre que la glycosurie phloridzique est positive, ou presque positive, dans les affections bénignes du foie, tandis qu'elle est très diminuée ou entièrement négative dans les lésions graves.

J.-F. Martin et M. Vassitch ont recherché récemment la glycosurie phloridzique chez les malades atteints de néphrite chronique, parallèlement avec la crise hémoclasique digestive provoquée. Ils ont trouvé toujours chez ces malades le foie plus ou moins insuffisant : la crise hémoclasique positive et la glycosurie phloridzique négative. Ces faits viennent confirmer la conception depuis longtemps défendue par notre maître, le professeur J. Teissier, à savoir que le foie constitue un organe de défense d'une importance considérable, et régularise le pronostic des néphrites chroniques. M. J. Teissier a encore développé ces idées au dernier congrès international d'urologie (Paris, 1921) (1).

Nous avons, en collaboration avec MM. J.-F. Martin et M. Vassitch, cherché à établir les étapes de l'évolution

(1) J.-F. Martin et M. Vassitch : L'épreuve de la phloridzine et la crise hémoclasique dig. prov. dans les néphrites chroniques. Considérations cliniques (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 49, 1922).

des maladies du foie avec les deux épreuves du laboratoire : la glycosurie phloridzique et la crise hémoclasique digestive provoquée. Voici les conclusions auxquelles nous sommes arrivés (2).

La crise hémoclasique digestive provoquée est un signe plus sensible que la glycosurie phloridzique et elle est d'une grande importance pour dépister les affections hépatiques légères. C'est un signe de grande valeur pour rechercher l'hépatisme latent (Widal, Abrami et Iancovesco).

La glycosurie phloridzique est moins sensible que la crise hémoclasique digestive, mais par contre elle présente un intérêt très grand comme signe de pronostic (J. Teissier et J. Rebattu). Quand la glycosurie phloridzique devient négative, elle indique un pronostic fâcheux.

C'est ainsi, par exemple, que l'évolution des cirrhoses hypertrophiques avec ascite peut, d'après ces deux épreuves du laboratoire, se diviser en deux temps. Dans le premier temps nous assistons à l'apparition de la crise hémoclasique; dans le second, à mesure que les cellules hépatiques se sclérosent, le foie devenant de plus en plus insuffisant à sa tâche, nous voyons alors disparaître la glycosurie qui indique un pronostic grave.

La persistance de la glycosurie phloridzique au début des cirrhoses n'infirme en rien la théorie du professeur J. Teissier : hypertrophie indique probablement un hyperhépatisme (hyperfonctionnement), les cellules hépatiques tâchent de lutter contre l'agonie.

Le traitement par les diastases tissulaires vient encore confirmer cette conception. Sous l'influence du traitement,

---

(2) J.-F. Martin, King-Li-Pin et M. Vassitch : De l'exploration des fonctions glycog. et protéop. en clinique (*Bull. méd. franco-chinois*, Pékin, 1922). (Sous presse)

nous assistons à la réapparition d'abord de la glycosurie phloridzique, et ensuite à la disparition de la crise hémoclasique. Des observations cliniques, que nous avons pu recueillir, démontrent l'exactitude de cette conception.

II. — **Technique**

Le sujet, chez qui on veut faire l'épreuve de la glycosurie phloridzique, n'a pas besoin de suivre un régime spécial, ni de rester à jeun. Il suffit d'injecter sous la peau du malade cinq milligrammes de phloridzine, et de lui dire d'uriner dans cinq verres différents : dans le premier verre une demi-heure après l'injection, et ensuite d'heure en heure. L'épreuve est positive quand les premiers verres, surtout les deux premiers, contiennent du sucre décelable par la liqueur de Fehling.

La solution de phloridzine doit être fraîche.

CHAPITRE II

L'Épreuve de la crise hémoclasique alimentaire provoquée

I. — Généralités

Pour mieux comprendre la crise hémoclasique alimentaire provoquée par l'ingestion d'une quantité de lait, suivant la technique de MM. Widal, Abrami et Iancovesco, nous croyons utile de dire quelques mots sur les différentes théories du choc.

Déjà remarquée en 1839 par Magendie, il faut arriver en 1902 aux mémorables travaux de P. Portier et Ch. Richet pour fixer l'attention des physiologistes sur l'anaphylaxie et pour lui fournir une première explication.

Ces auteurs avaient montré « qu'une substance insuffisante à tuer ou même à rendre malade un animal normal, détermine des accidents foudroyants et mortels chez un sujet qui, longtemps auparavant, avait reçu cette même substance. » (Ch. Richet, *L'Anaphylaxie,* Paris, F. Alcan,

1914). Les expériences de Portier et Richet ont été faites avec des extraits de tentacules d'actinies, Arthus montra dès 1903 qu'il n'était point nécessaire de recourir à un corps toxique pour créer l'état de sensibilisation, il suffit que la substance préparante soit de nature albuminoïde.

Les nombreuses théories, qui tentent d'expliquer les phénomènes du choc, peuvent être rangées en deux groupes : l'un chimique, l'autre physique.

A. — Les Théories chimiques

1° Théorie de Ch. Richet. — Ch. Richet admettait que la toxine injectée dans l'organisme déterminait la production dans le sang d'une toxogénine inoffensive par elle-même, mais qui, mise de nouveau en contact avec cette toxine, produisait une autre substance hypothétiquement appelée apotoxine, qui serait un poison violent, et donnant lieu à une symptomatologie spéciale, celle du choc anaphylactique.

2° Théorie de Von Pirquet et Schick. — L'injection du produit sensibilisant (sérum de cheval dans les expériences de ces deux auteurs) provoque la formation d'anticorps et d'antigène. Par suite de cette brusque combinaison, il se produit le choc anaphylactique.

3° Théorie de Vanghan et Wilchler. — La première injection (albumine de l'œuf dans leurs expériences, sur les cobayes) déterminerait la production d'un zymogène (ferment hypothétique). Lors de la deuxième injection, ce ferment mettrait en liberté un produit toxique d'une affinité particulière pour le système nerveux.

4° Théorie de M. Nicolle. — Cet auteur admet que l'injection d'un antigène provoque la production dans l'organisme de deux sortes d'anticorps, les uns coagulants, les autres décoagulants. Suivant la prédominence de l'une des deux sortes d'anticorps, il produirait le phénomène d'immunité ou d'hypersensibilité. Dans l'anaphylaxie, il y aurait prédominence des anticorps décoagulants (lysines) qui opéreraient la dissolution brusque des cellules, toxines, albumines ou microbes.

5° Théorie de Besredka. — D'après Besredka, la première injection d'albumine détermine la production dans l'organisme d'un anticorps nommé sensibilisine, qui se développe en dix à douze jours, et correspond à la toxogénine de Ch. Richet. Cette sensibiline se fixe au fur et à mesure qu'elle se forme, sur les cellules nerveuses. Le contact de l'antigène avec la sensibilisine produirait le choc qui a son point de départ dans les cellules nerveuses.

Mais ailleurs, cet auteur émettait une autre hypothèse. « La plupart des faits rapportés, disait-il, semblent indiquer que les phénomènes d'anaphylaxie et d'antianaphylaxie se réduisent aux actions de précipitation et d'adsorption qui régissent les rapports des colloïdes entre eux. » (*In Anaphylaxie et Antianaphylaxie,* Paris, 1907, p. 138).

6° Théorie de Biedl et Kraus. — Frappés par l'analogie des phénomènes constatés dans l'anaphylaxie avec ceux que détermine une injection de peptone (incoagulabilité du sang et abaissement brusque de la pression artérielle), ces auteurs viennois pensent que le sérum animal sensibilisé possède le pouvoir de transformer la substance sensibilisante en une substance nouvelle. Ce serait cette nouvelle

substance qui produirait une vasodilatation périphérique accompagnée d'hypotension artérielle. L'action du système nerveux central serait nulle.

B. — Les Théories physiques

Toutes les théories que nous venons de passer brièvement en revue sont des théories chimiques, sauf celle de Besredka, qui a entrevu l'importance des colloïdes. Les théories chimiques sont plutôt des hypothèses. En effet, tous les auteurs veulent voir dans les phénomènes du choc la formation des substances spéciales, qui n'ont jamais été isolées et qui nous font perdre l'espoir de pouvoir les isoler un jour.

Après Besredka, d'autres auteurs ont émis des théories tendant à montrer que les phénomènes de précipitation et d'adsorption sont d'une importance primordiale dans la production des crises anaphylactiques. Nous citons les travaux particulièrement intéressants des savants belges Bordet et Gengou, du professeur Fernand Widal et ses élèves de Paris, de Doerr, de Muttermilch et Kopaczewski, et de Billard. Tout récemment M. A. Lumière a publié un certain nombre de travaux tout particulièrement intéressants.

7° Théorie de Bordet. — M. J. Bordet a produit une crise anaphylactique aussi typique que possible (secousses, dyspnée, émission d'urine, retard très accusé de la coagulation du sang, mort) en injectant dans la jugulaire des cobayes une solution de gélose à 5 p. 1000 diluée au 1/5, avec sérum frais. L'animal se couche et meurt en quelques

minutes, tandis que les cobayes témoins prouvent que le sérum frais est absolument inoffensif.

« En résumé, je pense, conclut le savant belge, que l'origine purement sérique du poison anaphylactique n'est plus contestable et qu'il s'agit d'un fait d'adsorption.» Sous l'influence de ce phénomène purement physique, le sérum normal se transformerait en sérum toxique en rendant inactive la substance antagoniste, qui ne pourrait plus empêcher l'action nocive de l'élément toxique que le plasma contenait déjà.

Cette anaphylotoxine résiste au chauffage à 56 degrés.

8° Théorie de F. Widal. — Le professeur F. Widal et ses élèves (P. Abrami et Brissaud) ont publié une étude générale d'auto-anaphylaxie, d'hémoglobinurie paroxystique en 1913 (*Semaine médicale,* 24 décembre). Ils ont montré dans ce travail fort original que « le plasma sanguin des hémoglobinuriques renferme comme celui des sujets normaux, trois substances unies en un complexe : le complément, la sensibilisatrice et une antihémolysine. Au lieu d'être stable à toute température, comme normalement, ce complexe présente chez l'hémoglobinurique la propriété d'être dissocié par le froid, et c'est en cela que réside l'anomalie sanguine. Libérés par le froid de leur substance antagoniste, sensibilisine et complément se fixent aussitôt sur les hématies circulantes et dès lors se déroule fatalement une crise d'hémolyse intravasculaire dont l'hémoglobinémie constante est le témoin, et l'hémoglobinurie est la conséquence. L'hémoglobinurie paroxystique est une maladie du plasma ; elle est liée à la dissociation, *a frigore,* du complexe hémolytique que renferme tout plasma sanguin ».

« C'est cette brusque dissociation qui engendre également, nous allons le voir, la crise anaphylactique. »

Ces auteurs ont étudié ensuite les principaux phénomènes chez les hémoglobinuriques et ils ont trouvé comme dans le choc anaphylactique, une chute rapide de la pression sanguine, une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire et des troubles de la coagulation sanguine, faits que Ch. Richet, Biedl et Kraus, Nolf, avaient signalés dans leurs études sur l'anaphylaxie.

« C'est cette dislocation soudaine qui, troublant l'équilibre statique des colloïdes du sang, équivaut à une brusque injection d'albumine hétérogène ; c'est elle qui déclanche un choc identique à celui de l'anaphylaxie. En établissant, de cinq en cinq minutes, le bilan de tous les phénomènes aussi bien hémolytiques qu'anaphylactiques qui se déroulent au cours d'une crise lente d'hémoglobinurie, nous avons vu que les premières manifestations du choc sont antérieures à l'hémolyse, antérieures même à la fixation, sur les hématies, des agents de l'hémolyse : sensibilisatrice et complément. Elles suivent de près la dislocation par le froid du complexe hémolytique. Pour la première fois, on mettait aussi en évidence, d'une manière expérimentale, une de ces ruptures de l'équilibre des colloïdes plasmatiques qui détermine le choc.

« Le choc n'est donc l'indice ni de la sensibilisation anaphylactique, puisqu'il peut apparaître en dehors de l'anaphylaxie, ni de la nature colloïdale de l'agent pathogène, puisqu'il peut apparaître avec des substances qui ne sont pas des colloïdes ; ni même de la pénétration brusque, dans le milieu intérieur, d'une substance étrangère, puisqu'il peut apparaître de toute pièce, sous la seule influence du

froid. Il est indice d'une perturbation soudaine survenue dans l'état d'équilibre des colloïdes de nos humeurs, et ce changement, toutes les causes que nous avons énumérées sont susceptibles de le produire.

« Il n'est pas douteux que la crise hémoclasique ne représente elle-même qu'un des éléments du bouleversement colloïdal qui survient aussi dans l'organisme; le choc n'est pas cantonné aux colloïdes du sang; il doit exister dans tous les plasmas, se faire sentir jusque dans les plasmas colloïdes qui constituent nos éléments cellulaires: l'hémoclasie n'est ainsi, sans doute, qu'un témoin d'une véritable colloïdoclasie. » (Widal, Abrami, Brissaud.)

9° Théorie de Billard. — Même théorie que celle qu'a soutenue Widal, mais Billard fait intervenir le rôle des lipoïdes.

10° Théorie de Kopaczewski. — Avec Muttermilch et Vahram, Kopaczewski a étudié aussi le mécanisme du choc anaphylactique. Il a montré que l'apparition dans le sérum du pouvoir anaphylotoxique est corrélative de modifications importantes des propriétés physiques du sérum: viscosité, conductivité, tension superficielle. L'étude de ces propriétés conduit ainsi Kopaczewski et Vahram à une conception physique: « Il semble démontré, écrivent-ils, que le choc anaphylactique, ainsi que tous les chocs observés à la suite de l'introduction dans l'appareil circulatoire de substances étrangères telles que gel ou suspensions colloïdales, peptone, microbes en suspension, etc..., sont dus à des phénomènes physiques s'accomplissant entre les colloïdes et régis par les lois de réactions colloïdales. »

L'agglomération des micelles éparses dans le plasma

(solvant) constitue la floculation. Kopaczewski était le premier qui a défendu la théorie pathogénique du choc par floculation. Le choc serait produit par une floculation assez importante capable d'oblitérer la lumière des capillaires pulmonaires et provoquer l'asphyxie brusque.

11° Théorie de Aug. Lumière. — La théorie de floculation a été reprise récemment par Auguste Lumière. Ce ne serait plus, d'après cet auteur, l'asphyxie brusque, mais l'excitation de l'endothélium des vaisseaux de l'écorce cérébrale.

MM. Widal, Abrami et Pasteur, Vallery-Radot nient cette théorie : « la floculation n'ayant pas été constatée *in vivo,* c'est sur des arguments d'ordre indirect que s'appuient les auteurs de la théorie du choc par floculation ». (Rapport au XVe Congrès français de médecine, Strasbourg 1921.) De son côté, M. Lumière affirme qu'il a vu les floculats (*Presse médicale,* 1921).

Quoi qu'il en soit, on doit considérer que la perturbation de l'équilibre colloïdal du plasma est la cause provocatrice du choc, la floculation, qu'elle ait ou qu'elle n'ait pas lieu, n'est qu'une conséquence résultant de cette perturbation. Qui dirait qu'avant la floculation, il n'y avait pas déjà le déséquilibre colloïdal du plasma sanguin ?

C. — Le rôle du système vago-sympathique

Plusieurs phénomènes du choc anaphylactique dépendent certainement du système sympathique.

Ch. Richet montrait déjà, en 1902, au cours d'une crise anaphylactique, l'existence de phénomènes vaso-moteurs. Le meilleur exemple clinique, qui permet de rapprocher à

ces troubles vaso-moteurs est l'épilepsie. Lorsqu'un épileptique prend une crise, on remarque la pâleur et le refroidissement des extrémités, qui sont certainement des phénomènes sympathiques. Plusieurs auteurs (Pagniez, Bouché et Hustin, Dide et Guiraud, Tinel et Santenoise), ont constaté le choc hémoclasique pendant la crise épileptique.

L'hypotension que l'on remarque pendant la crise hémoclasique serait, d'après Tinel et Santenoise, manifestement liée à un réflexe dépresseur, comparable au réflexe solaire de Claude.

Pagniez et Camus, Tinel et Santenoise ont démontré que la leucopénie est due à une vaso-constriction. Le refroidissement d'un doigt par un jet de chlorure d'éthyle, l'excitation électrique des fibres vaso-motrices d'un nerf mixte, provoquent une chute de 2.000 et 3.000 globules blancs dans le doigt refroidi ou dans le territoire du nerf excité (Tinel et Santenoise).

Chez les sujets vagotomiques, ces derniers auteurs ont vu la compression oculaire faire diminuer le nombre des leucocytes. Nous-même, nous avons pu vérifier, à l'aide des oculo-compresseurs de Barré, l'exactitude de cette diminution leucocytaire.

La médication sympathicotonique par le Luminal (d'après Tinel et Santenoise) peut faire disparaître l'hémoclasie digestive et le réflexe oculo-cardiaque chez les épileptiques. La suppression de ce médicament peut les faire réapparaître.

La disparition, ainsi que la réapparition aussi rapide des globules blancs nous ont fait penser depuis longtemps à un phénomène d'ordre sympathique (1). La destruction

(1) King-Li-Pin : *C. R. Soc. Biol.*, juin 1922.

nous paraît invraisemblable. Nous avons alors cherché si le foie n'est pas capable d'emmagasiner une quantité sanguine suffisante, en provoquant une vasodilatation intrahépatique. Voici comment nous avons procédé : à des chiens, nous avons enlevé les filets sympathiques, qui se rendent au foie en longeant l'artère hépatique et la veine porte. Nous avons pris la pression sanguine (artère carotide), et du sang pour la numération leucocytaire avant et après la sympathectomie. Les résultats obtenus sont :

Expérience I. — Chien :

9 h. 15. Anesthésie au chloroforme.

9 h. 45. Prise du sang carotidien, numération des globules blancs, chiffre obtenu : 10.300.

9 h. 50. Prise de la pression carotidienne : 11 cm. 4.

10 h. 15. Périsympathectomie.

11 h. 15. Nouvelle numération des leucocytes, chiffre obtenu : 6.500.

11 h. 15. Nouvelle prise de la pression : 10 cm. 0.

Expérience II. — Chien :

9 heures. Anesthésie au chloroforme.

9 h. 45. Numération des globules blancs (sang carotidien), chiffre obtenu : 9.040. Pression sanguine : 10 cm. 6.

10 h. 15. Périsympathectomie de la veine porte et de l'artère hépatique.

11 h. 15. Nouvelle mesuration de la pression : 10 cm. 6. globules blancs : 8.790.

En résumé, la périsympathectomie produit dans nos expériences une diminution leucocytaire et une chute de

la pression. La vasoconstriction périphérique entraîne probablement la vasodilatation viscérale ; le foie constitue un des organes capables d'emmagasiner une quantité assez grande de sang en se vasodilatant. Ce même phénomène se produirait-il pendant la crise hémoclasique ?

Des recherches sont encore peu nombreuses actuellement pour montrer nettement le rôle vagosympathique dans le choc hémoclasique.

II. — **Utilisation du choc en clinique. — La crise hémoclasique digestive provoquée** (Widal, Abrami et Iancovesco).

L'épreuve de Widal, Abrami et Iancovesco est basée sur une des fonctions hépatiques. Cette fonction consiste à arrêter l'albumine et ses dérivés pendant leur passage à travers la glande. C'est la fonction protéopexique.

Abderhalden et London ont étudié fort minutieusement la question de digestion et d'absorption. Ils ont pratiqué des fistules sur une série de chiens à des hauteurs différentes du tube digestif, et ont étudié les propriétés du contenu recueilli à ces différents niveaux.

La réaction de Biuret, ont-ils constaté, subsiste depuis le pylore jusqu'au cœcum, ainsi que les produits cristallisables : leucine, glycocolle, acides glutamique et aspartique, alanine, proline, lysine et arginine. La tyrosine et le tryptophane sont libérés en premier lieu, alors que l'acide glutamique est encore engagé dans des combinaisons complexes. On assiste à une sorte de démolition progressive de la molécule, c'est le « broyage moléculaire » (Hugounenq).

Les physiologistes sont d'accord sur les phénomènes digestifs, mais en ce qui concerne l'absorption, de nom-

breuses théories ont été émises, la question est encore très en suspens.

Hypothèse d'Abderhalden. — Cet auteur attribue à la muqueuse intestinale un rôle synthétique des plus considérables. Elle serait capable de reconstruire les albuminoïdes spécifiques du sang à l'aide des matériaux provenant du « broyage moléculaire ».

Donc les albuminoïdes qui circulent dans le sang sont déjà spécifiques...

Quelques années plus tard, Abderhalden semblait moins certain de ce rôle synthétique de la muqueuse intestinale *Zeitsch, f. d. physio-chimie,* 65, 251, 1910).

« Tandis que, dit-il, il est maintenant universellement admis que les matières albuminoïdes subissent une transformation profonde par le passage dans le tube digestif, les opinions sur la destinée postérieure de ces substances sont très divergentes. Les uns admettent qu'elles circulent dans le sang, mais on n'a pu encore mettre en évidence d'une façon incontestable dans ce milieu liquide ni amino-acides, ni produits plus complexes de dégradation. Les dosages de l'azote restant pendant le jeûne et pendant la digestion n'ont pas donné de résultats définitifs. Il est à remarquer toutefois, que les substances de la digestion peuvent être puisées dans l'intestin progressivement, lentement en quantité si minimes qu'elles sont difficilement dosables dans le sang. Elles peuvent être rapidement soustraites au sang par les tissus. Enfin nos procédés de dosage ne sont pas assez sensibles pour déceler les traces de ces substances. Impossible donc de conclure s'il ne circule pas, dans le sang, des acides aminés ou autres produits de décomposition. Les deux hypothèses : circulation d'acides

aminés d'une part, réédification d'albumine par la muqueuse intestinale d'autre part, sont peu démontrées. »

Hypothèse de Pavy. — Les lymphocytes auraient le pouvoir de transformer au lieu même de l'absorption, dans la muqueuse intestinale, les produits de digestion d'origine azotée et hydrocarbonée en albumines destinées à former les albumines du sang.

Pendant la digestion, il y aurait un afflux de lymphocytes au niveau de l'absorption et qui fixeraient le sucre et les peptones. Par l'intermédiaire du canal thoracique, l'albumine ainsi formée passe dans le torrent sanguin. C'est alors que les lymphocytes disparaissent par fonte ou par transformation en constituant l'albumine du sang ou du chyle.

Malheureusement, il manque à Pavy, pour nous convaincre, des preuves expérimentales. La lymphocytolyse, invoquée par l'auteur, est plus qu'hypothétique.

A part ces deux séduisantes hypothèses, il y en a d'autres. C'est ainsi que Linossier et Lemoine, Minet et Leclercq, Ascoli, Friedlander admettent que les albumines non encore attaquées par les sucs digestifs peuvent circuler dans le sang en traversant librement la muqueuse intestinale, et que Nolf, Embden et Knoop, Ellinger, Langstein, concluent que les albumoses et les peptones sont capables elles aussi de traverser la muqueuse intestinale.

En résumé, l'accord est loin d'être fait en ce qui concerne le contenu du sang portal. Quoi qu'il en soit, les expériences de Widal et de ses élèves ont démontré avec la réaction des peptones que le sang portal contient des substances protéïques insuffisamment élaborées, dont la pénétration directe dans la circulation générale suffirait, à

doses relativement faibles, à provoquer la crise hémoclasique.

Nous savons que, normalement la digestion déclanche une leucocytose, fait vérifié par un grand nombre de physiologistes et sur lequel tous les auteurs sont d'accord. La crise vasculo-sanguine n'existe donc pas à l'état normal, le foie étant supposé intact.

Si au lieu de laisser traverser le sang par le foie et de faire une anastomose porto-cave (fistule d'Eck), on fait directement, dans la circulation générale, passer le sang chargé de substances hétérogènes qui proviennent des albuminoïdes incomplètement transformées et agissant ici comme l'injection déchaînante, on voit se manifester la crise hémoclasique. Cette crise se produirait constamment au cours des repas, si le foie ne pouvait plus protéger l'organisme en arrêtant ces produits nocifs, soit en les fixant, soit en les transformant.

De ces expériences du professeur Widal et ses élèves, deux faits sont à retenir : les albumines qui traversent la muqueuse intestinale sont encore incomplètement élaborées, elles sont hétérogènes ; si le foie est intact, les albumines hétérogènes seront arrêtées, fixées et transformées ; dans le cas où le foie est insuffisant à sa tâche, il y aura la production de la crise hémoclasique.

III. — **Technique**

Pour explorer la fonction protéopexique chez le malade en qui on soupçonne un hépatisme, on procède de la façon suivante indiquée par MM. Widal, Abrami et Iancovesco.

Le sujet à examiner doit être à jeun, d'après les conseils

de ces auteurs, depuis cinq heures au moins, ou mieux depuis la veille au soir. Cette condition est nécessaire, car si l'absorption d'eau, dans les heures qui précèdent, ne prête pas à des causes d'erreur, par contre, l'ingestion d'une quantité même minime d'aliment azoté peut fausser le résultat.

C'est ainsi que nous avons vu certains malades qui, bien qu'on leur ordonne de ne rien manger, avaient absorbé un peu de thé sucré ne plus avoir de crise hémoclasique, alors que cette épreuve, faite par la suite, dans des conditions normales, était parfaitement positive.

On prend d'abord la tension artérielle du malade (nous utilisons, dans la clinique du Professeur Teissier, l'appareil de Riva-Rocci, modifié par Gallavardin), puis on lui fait ingérer 200 grammes de lait et on poursuit l'examen du sang de vingt en vingt minutes. S'il y a crise hémoclasique, nous observons l'abaissement de la tension artérielle, la diminution du nombre des globules blancs (leucopénie), l'inversion de la formule leucocytaire, la raréfaction des plaquettes de sang, des troubles de la coagulation, un aspect rutilant du sang veineux et des variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum.

Mais, pratiquement, comme le conseillent Widal et ses élèves, et comme nous avons pu le vérifier nous-même, on peut se contenter d'une baisse de la tension artérielle (au moins 1 cm. de mercure), et de la leucopénie (au moins 500 globules blancs).

CHAPITRE III

Le Coefficient azoturique

I. — Généralités

Le coefficient azoturique ou rapport azoturique est le rapport qui existe entre la quantité d'azote sous forme d'urée et la quantité d'azote non protéique en totalité soit dans l'urine des vingt-quatre heures, soit dans le sang.

Les auteurs qui se sont occupés de la question sont : A. Robin, qui l'appelait d'abord coefficient d'oxydation; puis, plus tard, coefficient d'utilisation azotée ; Bouchard, R. Lépine, Poehl, Boulud, E. Dufourt, Widal et Ronchèse, Schondorff, Strauss, Donzé et Lambling, Desgrez, Maillard, etc...

Le chiffre du rapport normal est variable, et il varie avec les auteurs qui l'ont étudié.

Voici quelques chiffres documentaires :

	URINES	SANG
Albert Robin	80 – 85 %	
Bouchard	84 – 95 %	
Poehl	89 – 95 %	
Bayrac	87 %	
Moreigne et Vieillard	90 – 92 %	
Widal et Ronchèse	84 – 90 %	78,4 %
Boulud	80 – 82 %	
Schondorff		56 %
Strauss		75 %
Desgrez et Ayrignac	78 – 86 % (suivant les régimes)	
Von Noorden	84 – 87 %	
Donzé et Lambling	82,25 %	
Maillard	81,3 %	

Donc, en résumé, extrême divergence d'opinion entre les auteurs. Nous admettons le chiffre de 82 %, avec le régime ordinaire dans les urines des vingt-quatre heures et plus ou moins 79 % dans le sang.

II. — Composition du rapport azoturique

Nous allons décomposer le rapport azoturique et nous examinerons quelles sont ses parties constituantes et quelle est l'origine de ces diverses parties.

A. — Azote de l'urée

L'azote de l'urée est le terme supérieur de ce rapport et représente la quantité d'azote contenue dans toute l'urée des vingt-quatre heures. D'après la constitution chimique de la molécule uréique :

$$CO \left\langle \begin{matrix} NH^2 \\ NH^2 \end{matrix} \right.$$

On peut calculer la quantité d'azote : 28/60.

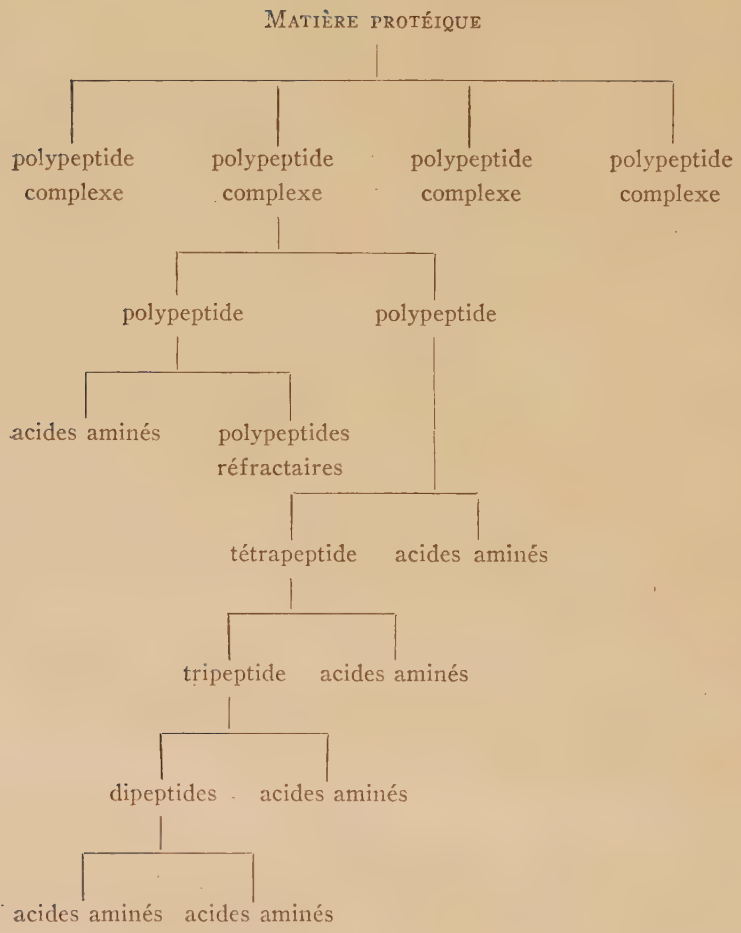
Il est donc facile, d'après cette proportion, de calculer combien l'urée des vingt-quatre heures contient d'azote, de même qu'inversement, d'une quantité connue d'azote, on peut déduire de quelle quantité d'urée elle provient.

L'urée dans les urines ou dans le sang dérive en grande partie de la décomposition des aliments albuminoïdes.

Une fois arrivées au tube digestif, les substances albuminoïdes font subir des transformations. « Vu d'ensemble, dit M. Hugounenq, le tube digestif apparaît comme une de ces machines industrielles disposées en cascade qui, recevant des matériaux volumineux, les concassent tout d'abord en masses grossières; celle-ci sont réduites en menus fragments par un second mécanisme et, en dernier lieu, par un troisième et dernier appareil, en poussière impalpable. Les divers organes de cette machine sont les segments étagés de l'intestin avec les réactifs bio-chimiques dont ils sont armés; les fragments de plus en plus fins, ce sont les polypeptides; la poussière, c'est le mélange des acides aminés. La digestion n'est qu'un broyage moléculaire. »

« Et de même que, dans la machine, la poussière se dégage de haut en bas, de même aussi des acides aminés se libèrent sur tout le trajet de l'intestin grêle, en quantité beaucoup plus considérable vers l'extrémité terminale, mais déjà tout en haut, dans l'estomac, dès la première digestion. »

Le tableau suivant que nous empruntons au même ouvrage représente schématiquement les stades de la désagrégation progressive des matières albuminoïdes.



« La tyrosine, la cystine, le tryptophane se détachent d'abord puis la leucine, l'alanine, en dernier lieu le glycocolle, le phénil-alanine, la proline engagés dans des groupements plus résistants. Nous savons que les albumines riches en glycocolle sont d'une digestion difficile. »

« Si les matières protéiques se résolvent en acides

aminés dans l'intestin, on peut dire des animaux et de l'homme qu'ingérant des matières protéiques, ils se nourrissent d'acides aminés, et, par voie de conséquence, que les albumines ne sont pas des aliments indispensables en tant d'albumines, mais seulement comme source d'acides aminés... »

Les albumines ou leurs dérivés, après avoir traversé les membranes du tube digestif, subissent dans l'organisme l'influence des ferments que sécrètent les cellules : elles s'hydratent, se dédoublent et cèdent à l'économie une fraction importante de l'énergie qu'elles contiennent. De ces simplifications successives résulte un corps azoté qui est l'urée. On admet généralement que le corps humain, dans les conditions normales ne peut ni hydrater, ni oxyder l'urée et que le noyau azoté de l'aliment protéique, transformé en urée, a été utilisé au maximum, que son pouvoir calorigène a été complètement rempli.

L'origine alimentaire ne constitue pas la seule source de l'urée. Une autre partie provient de la destruction des albumines du corps. A l'état normal, en effet, nos cellules s'usent continuellement. Elles mettent dans la circulation des déchets azotés, qui subissent les mêmes transformations que les albumines d'origine alimentaire.

Les régimes alimentaires jouent un grand rôle dans la quantité d'urée contenue dans le sang ou éliminée dans les vingt-quatre heures. Aussi avant de donner une conclusion que telle ou telle maladie s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de l'urée, devra-t-on s'enquérir du régime alimentaire suivi par le malade.

L'hyperazoturie est rare dans les maladies hépatiques : cela se conçoit très bien, puisque c'est le foie qui fabrique

la presque totalité de l'urée. On observe cependant de l'hyperazoturie dans la cirrhose hypertrophique alcoolique, à la période où la glycosurie phloridzique se produit encore très normalement et surtout dans l'ictère catarrhal. Dans cette dernière affection, l'augmentation de l'urée varie dans le même sens que la diurèse aqueuse, c'est-à-dire que le volume des urines et la quantité d'urée, d'abord faibles, s'élèvent peu à peu pour atteindre leur maximum vers le onzième jour, au début de la convalescence; après quoi, la diurèse et l'urée reviennent lentement à la normale (Chauffard).

Les ictères infectieux s'accompagnent aussi d'hyperazoturie. Dans un cas grave, Chauffard a vu le taux de l'excrétion uréique des vingt-quatre heures s'élever à 146 grammes. Dans un cas d'ictère spasmodique, Bouchardat a observé que le taux d'urée atteignait 133 gr. 6 dans les vingt-quatre heures.

L'hypoazoturie est générale dans les affections hépatiques. Suivant certains auteurs, cet abaissement est un des caractères séméiologiques de l'insuffisance fonctionnelle du foie. Suivant d'autres, cette interprétation de l'hypoazoturie ne serait pas toujours vraie, parce que cet abaissement n'est pas toujours accompagné d'une diminution du rapport azoturique et il faut que l'organe hépatique soit profondément altéré pour que l'uréopoïèse soit entravée au point que l'excrétion uréique soit nettement déficiente.

Mais souvent la diminution de l'urée est relative, elle n'est que la conséquence indirecte de l'acidose. En effet, l'ammoniaque qui constitue un stade précédant l'urée, cesse d'être transformé complètement en urée, uniquement parce qu'elle sert à neutraliser les acides.

Voici quelques exemples de cette diminution :

Sur 100 parties d'azote total, on en a trouvé :

	dans l'urée	dans NH^3
Cirrhose alcoolique hypertrophique (Dehon)..	77,9	12,1
Atrophie jaune aiguë du foie (Weintraud).....	75,4	14,1
— —	71,9	18,1
— —	52,4	37,1

Ces constatations ont reçu maintes fois la vérification du laboratoire.

B. — Azote total

L'azote total constitue le terme inférieur du rapport. Ce terme est composé, en plus de l'azote de l'urée, de l'azote des autres produits azotés ; tels sont : l'acide urique, la créatinine, les bases xanthiques, les sels ammoniacaux, etc...

Les physiologistes admettent en général que cet azote complémentaire a, du moins pour la plus grande partie, la même origine que l'azote de l'urée, et l'azote total de l'urine des vingt-quatre heures mesure la quantité d'albumine qui a été détruite dans l'organisme pendant le même temps. Mais une question se pose : on pourrait se demander pourquoi, dans un même organisme, l'azote est en partie uréique, et en partie complémentaire ? Sur ce point, les opinions ne sont pas d'accord. Pour les unes, la variété des produits obtenus est en rapport avec l'intensité de la fonction oxydante des diverses cellules ; pour les autres, à une différence dans l'origine chimique de l'azote, et cette ori-

(1) D'après Lambling : *Précis de biochimie*, 2e édition, page 485, Paris, 1919.

gine est la constitution moléculaire des corps dont dérive l'azote complémentaire.

Le tableau suivant représente le pourcentage de l'azote total :

	Bouchez et Lambling	Maillard
Urée	82,3	81,3
Composés xantho-uriques	1,7	1,6
NH^3 préformée	5,5	5,8
Créatinine, acide hippurique indosé.	10,5	11,1

La quantité moyenne d'azote total excrétée en vingt heures dans les urines varie, pour l'adulte, entre 12 à 15 grammes (L. Hugounenq) et le régime alimentaire est le principal facteur des variations. Sous certaines influences physiologiques (âge, etc.), ou pathologiques les variations de l'azote total peuvent ne plus être parallèles à celles de l'urée, dans ce cas, on voit le rapport azoturique baisser ou augmenter.

III. — La valeur séméotique du coefficient azoturique

Les auteurs qui se sont occupés de la question du rapport azoturique, ont généralement étudié séparément ce rapport soit dans l'urine, soit dans le sang. Il nous semble qu'il est beaucoup préférable d'étudier simultanément ce rapport, c'est-à-dire lorsqu'on recueille les urines des vingt-quatre heures, de faire en même temps une ponction veineuse et de chercher le même rapport dans le sang.

Plusieurs cas peuvent se présenter :

1er cas: Les rapports sont normaux dans l'urine et dans le sang.

2e cas: Les rapports sont anormaux dans l'urine et dans le sang.

3e cas: Le rapport est normal dans l'urine et anormal dans le sang.

4e cas: Le rapport est anormal dans l'urine mais normal dans le sang.

Quelle valeur faut-il accorder au coefficient azoturique dans les affections hépatiques ? — Généralement, quand on a un coefficient élevé, on est en face d'une désassimilation parfaite des substances albuminoïdes. Ce phénomène a pour but de transformer les albumines en urée ou plutôt de ramener les substances à un état où le rapport du carbone à l'azote soit comme dans l'urée très bas. Ce rapport $\frac{C}{N}$ dans l'albumine est $\frac{53,6}{15,63} = 3,43$, tandis que dans l'urée, il n'est que $\frac{20}{46,66} = 0,43$.

Quand le coefficient est bas, on est en face d'une désassimilation moins parfaite, mais ici le phénomène de désassimilation n'est pas nécessairement lié à une affection hépatique ; ce n'est pas nécessairement le foie qui serait incapable de transformer toute albumine en urée. L'abaissement du rapport azoturique peut alors être considéré comme une fonction de défense. Une plus grande partie d'azote que d'ordinaire serait restée sous la forme de produits moins simplifiés que l'urée. La conclusion serait alors que l'organisme n'est point insuffisant mais il a restreint sa production d'urée pour se défendre contre une intoxication acide. En effet, souvent on constate qu'à ce déficit d'azote uréique correspond une augmentation d'azote ammoniacal. Prenons par exemple le cas du

jeûne : la fonte des tissus produit l'acide phosphorique, et l'acide sulfurique d'une part et les acides cétoniques résultant de la privation des produits hydrocarbonés d'autre part.

L'organisme ayant besoin de neutraliser les acides, restreint la production d'urée, l'arrête au stade de NH^3. Le tableau suivant que nous empruntons au précis de biochimie du Professeur Lambling montre que la diminution de l'azote uréique correspond à une augmentation de l'azote ammoniacal.

Sur 100 p. d'azote total on en a trouvé :

	dans l'urée	dans NH^3
Sujet normal (alimentation)	82.3	5.5
Homme au troisième jour de jeûne (Noorden)	76	14
Le même au quatrième jour de jeûne (Noorden)	74	18
Jeûneur professionnel (Succi), au 23e jour de jeûne (Brugsch)	58	29
Sujet avec inanition partielle prolongée (rétrécissement cicatricial du pylore) (Dehon)	54	
Nourrisson au 3e jour de jeûne (Langstein et Meyer)		26

Haskins a vu que l'ingestion de bicarbonate ou citrate de soude a réduit en général l'ammoniaque au tiers de la quantité normale. Corrélativement l'urée est augmentée parce que la quantité d'ammoniaque disponible pour sa production est plus grande.

Donc, en résumé, quand on est en présence d'un coefficient bas on a devant soi soit une insuffisance hépatique, soit un sujet ayant besoin de se défendre ; il faut, dans ce dernier cas, chercher l'origine de l'intoxication.

Avant de terminer, disons quelques mots sur les néphrites chroniques. L'augmentation du rapport azoturi-

que dans le sang est due soit à une rétention d'urée (la quantité augmente), soit à une diminution de l'azote total non protéique (variation de numérateur ou de dénominateur) ; elle n'est plus exclusivement due à une désassimilation plus ou moins parfaite. En effet, généralement dans les néphrites, l'augmentation du rapport dans le sang correspond à une diminution du rapport dans l'urine des vingt-quatre heures (Obs. IV). Ce fait a été constaté par plusieurs auteurs.

Dans cette même observation, nous voyons que le relèvement du rapport de l'urine correspond à une diminution du rapport du sang. C'est un fait de pronostic favorable (amélioration constatée par le malade lui-même).

Dans le cas où le coefficient du sang devient bas sans relèvement de celui de l'urine, le pronostic serait plus grave pour des raisons suivantes :

1° Il faut soupçonner les transformations possibles de l'urée en ammoniaque dans le sang, transformations qui déclanchent les phénomènes urémiques (J. Teissier), diminuant ainsi l'azote uréique en augmentant la quantité de l'azote total.

2° Il faut chercher l'insuffisance hépatique par des méthodes cliniques (disparition de la glycosurie phloridzique) puisque le pronostic des néphrites chroniques est, en grande partie fonction de l'état du foie : « Le foie est le pivot de la régularisation antitoxique» (J. Teissier). Le foie serait, dans ce cas, incapable de fabriquer l'urée, qui resterait peut être à son stade précédant : l'ammoniaque.

IV. — Technique

I. — Dosages de l'urée dans l'urine et dans le sang

A. — *Dans l'urine.*

Les procédés sont fort nombreux, en clinique on utilise généralement la méthode gazométrique basée sur l'action de l'hypobromite de soude sur l'urée. Le gaz carbonique étant absorbé par la soude caustique, il y a dégagement de deux atomes d'azote pour une molécule d'urée :

$$CO\ (NH^2)^2 + 3\ Br\ ONa + 2\ Na\ OH$$
$$= Co^3\ Na^2 + 3\ Na\ Br + 3\ H^2O + N^2$$

L'appareil que l'on utilise dans la clinique du professeur Teissier, est l'uréomètre de Moreigne, n'ayant besoin que d'une cuve à eau et ne nécessitant pas l'emploi d'une cuve à mercure comme dans le cas d'un uréomètre d'Yvon.

Ce procédé est suffisamment précis pour doser l'urée des urines. L'erreur de quelques centigrammes n'a pas beaucoup d'importance. Il n'en est plus de même pour l'urée du sang. La méthode d'Hugounenq et Morel présente une réelle importance dans ce dernier cas.

B. — *Dans le sang.*

La méthode d'Hugounenq et Morel, au xanthydrol est basée sur une réaction découverte par Fosse : La conden-

sation d'une molécule d'urée et de deux molécules de xanthydrol.

$$O < \begin{matrix} C^6\ H^4 \\ C^6\ H^4 \end{matrix} > CH.\ OH$$

avec formation d'un dérivé insoluble, la dixanthyl-urée

$$O < \begin{matrix} C^6\ H^4 \\ C^6\ H^4 \end{matrix} > CH\text{-}NH.\ CO.\ NH - CH < \begin{matrix} C^6\ H^4 \\ C^6\ H^4 \end{matrix} > CO$$

dont le poids est exactement sept fois le poids de l'urée.

On procède de la façon suivante :

« On recueille le sang et on prépare le sérum par le procédé habituel : mesurer exactement 10 centimètres cubes de sérum et faire tomber goutte à goutte dans 30 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés, placé dans un ballon jaugé de 100 centimètres cubes. Parfaire à 100 centimètres cubes avec de l'alcool à 95 degrés. Après une demi-heure ou une heure de repos, en agitant de temps en temps, filtrer ou essorer. Prélever une partie aliquote exactement mesurée, 25 ou 50 centimètres cubes par exemple, ajouter une goutte d'acide acétique cristallisable et évaporer dans une capsule au bain-marie jusqu'à 10 centimètres cubes. Verser dans une éprouvette de 100 centimètres cubes et laver à plusieurs reprises avec en tout 25 centimètres cubes d'alcool à 50 degrés, ajouter une solution faite extemporairement et filtrée, de 1 gramme de xanthydrol dans 25 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable. Agiter avec une baguette, compléter à 100 centimètres cubes avec de l'alcool à 95 degrés, abandonner au repos quatre heures au moins, et mieux vingt-quatre heures. Filtrer sur une double rondelle de papier s'adaptant à un creuset de Gooch. Laver

le précipité à trois reprises avec, en tout, 20 centimètres cubes d'alcool saturé de xanthylurée. Sécher une heure, à 80°-100° et peser en mettant sur le plateau des poids la rondelle de papier inférieure, tandis que sur l'autre plateau de la balance a été placée directement la rondelle supérieure du filtre avec le précipité de xanthyl-urée qui y est adhérent. Ajouter 0 gr. 0015 pour les pertes et diviser par sept pour avoir le poids d'urée correspondant à la prise d'essai. »

« Le xanthydrol ne précipitant que l'urée et restant sans action sur les peptides et les acides aminés, la méthode est spécifique et susceptible d'une grande précision. » (1)

2. — Dosage de l'azote total

A. — *Dans l'urine*

Nous avons employé pour ce dosage la méthode de Kjeldahl, méthode la plus simple et la plus employée dans les laboratoires. Elle est basée sur le principe suivant : quand on traite à chaud une substance organique azotée par l'acide sulfurique concentré, il y a formation d'eau, d'acide carbonique et d'ammoniaque, lequel passe naturellement à l'état de sulfate.

Voici comment on procède :

Dans un matras en verre de Bohême de 200 centimètres cubes environ, on introduit 5 centimètres cubes d'urine, 50 centigrammes environ d'hyperphosphite de soude et 10 centimètres cubes d'acide sulfurique pur. On chauffe le

(1) Hugounenq : Précis de chimie physiologique et pathologique, 4e édit. 1921, p. 368.

tout sous une hotte jusqu'à ce que le liquide, se décolorant, devienne absolument limpide. On laisse refroidir et on complète le volume à 150 centimètres cubes de ce liquide (correspondant à 1 centimètre cube d'urine) et on neutralise en refroidissant par la soude en présence de phtaléine. Après le refroidissement et la neutralisation on étend à 300 centimètres cubes et on ajoute alors 5 centimètres cubes de solution de formol du commerce dilué au demi et neutralisé. Ensuite à l'aide de la soude décinormale on titre l'acidité du liquide.

Soit n les centimètres cubes de soude $\frac{N}{10}$ nécessaires, on a

$$n \times 1,446$$

l'azote total par litre.

B. — *Dans le sang*

Pour ce dosage, nous avons utilisé la méthode de microanalyse de Folin et Wu. Avec cette méthode, il suffit de prélever une petite quantité de sang et on évite ainsi de pratiquer les grandes saignées sur les malades. Mais elle présente un petit inconvénient, car la méthode est basée sur la comparaison de deux couleurs et il existe forcément un coefficient personnel de vision pour tous ceux qui pratiquent les analyses. Mais cet inconvénient n'enlève pas la valeur de la méthode qui est très commode pour résoudre avec une petite quantité de sang les multiples questions posées par la clinique.

Une opération préliminaire est indispensable : elle consiste à éliminer les matières protéiques. Dans le liquide désalbuminé, on dose l'urée et l'azote non protéique, etc...

Désalbumination. — Dans un flacon de 250 à 300 centimètres cubes contenant 0 gr. 02 d'oxalate de potasse (ne pas dépasser cette dose) verser 10 centimètres cubes de sang exactement mesurés. Ajouter 70 centimètres cubes d'eau distillée et mélanger. Ajouter successivement 10 centimètres cubes de tungstate de soude (1) et 10 centimètres cubes de $SO^4 H^2$ 4/8 n. Soit $SO^4 H^2$ normal, c'est-à-dire à 49 gr. $SO^4 H^2$ par litre dilué aux 2/3, en ayant soin d'agiter après chacune de ces deux additions le flacon bouché avec un bouchon de caoutchouc.

Le mélange, d'abord coloré en rose, passe au brun. Filtrer sur un litre de 15 à 18 centimètres et recouvrir d'une plaque de verre. Il est bon, si le filtrat doit être conservé plus de deux ou trois jours de prévenir l'altération du liquide par l'addition de deux gouttes de toluène. »

C'est avec ce filtrat qu'il sera procédé au dosage de l'azote non protéique.

2. *Dosage de l'azote total non protéique du sang.* — L'azote total est de l'azote non précipitable par l'acide phosphotungstique, ce sont dans des conditions de l'expérience : urée, acide urique, cratine, acides monoaminés, etc...

La préparation des réactifs a une grande importance. Ces réactifs sont :

1° *Mélange d'acides sulfurique, phosphorique et de sel*

---

(1) On se sert de la solution de 10 pour 100 de tungstate de soude du commerce ($Na\ Wo^4\ 2\ H^2\ O$). S'assurer au préalable, par un titrage alcalimétrique sur 10 cc. de la solution avec $H\ Cl\ \frac{n}{10}$ en présence de la phtaléine, que le sel ne contient pas un trop grand excès de carbonate de soude. Avec 10 cc. de la solution de tungstate à 10 %, on ne doit pas employer plus de 0 cc. 4 de $H\ Cl\ \frac{N}{10}$ pour obtenir le virage de phtaléine. Cet essai est indispensable.

de cuivre. — « On mélange 300 centimètres cubes d'acide phosphorique sirupeux a 85 % ($PO^4 H^3$) avec 100 centimètres cubes d'acide sulfurique pur à 66° et on introduit dans une grande éprouvette profonde qu'on couvre avec une plaque de verre. Après huit jours de repos, le sulfate de chaux s'étant déposé, décanter 100 centimètres cubes du mélange en les prélevant à la partie supérieure de l'éprouvette. Ajouter 10 centimètres cubes de sulfate de cuivre à 10 % et 100 centimètres cubes d'eau distillée. »

2° *Réactif de Nessler.* — « On commence par préparer l'iodure double de mercure et de potassium en dissolvant 150 grammes KI dans l'eau chaude. Ajouter 200 grammes d'iodure rouge de mercure ($Hg I^2$). Agiter jusqu'à dissolution et compléter à deux litres. Abandonner au repos pendant longtemps.

« D'autre part, préparer une solution saturée de soude caustique, de telle sorte qu'après avoir agité de temps en temps il reste un excès de soude non dissoute au bout de douze heures par exemple. On obtient ainsi une lessive à 55 % de soude (NaOH). Après un repos prolongé, décanter la partie claire et diluer pour obtenir une lessive à 10 %, en prenant 635 centimètres cubes de lessive concentrée claire qu'on étend d'eau pour avoir un volume total de 3.500 centimètres cubes. C'est alors une lessive de soude à 10 % (NaOH).

« A ces 3.500 centimètres cubes de soude, on ajoute 750 centimètres cubes d'eau, ce qui donne cinq litres de réactif de Nessler. »

3° *Solution étalon.* — « On prépare du sulfate d'ammoniaque très pur en distillant du sulfate d'ammoniaque avec

de la soude et recueillant l'ammoniaque dégagée dans de l'acide sulfurique étendu. On précipite par l'alcool le sulfate d'ammoniaque ainsi formé. On essore le sel ; on le fait cristalliser dans l'eau. On le redissout et le reprécipite par l'alcool. On recommence cette opération une ou deux fois encore.

« Avec le sulfate d'ammoniaque ainsi purifié et sec, on prépare une solution contenant exactement 4 gr. 7206 de sulfate $SO^4 (NH^4)^2$ par litre. Pour faire cette dissolution on se sert, non pas de l'eau pure, mais d'acide sulfurique n/10, afin d'éviter l'invasion et l'altération de la liqueur par les moisissures.

« 10 centimètres cubes de cette solution étendue à un litre donnant une liqueur dont 30 centimètres cubes contiennent 0 gr. 0003 d'azote.

« Le principe de la méthode du dosage de l'azote non protéique consiste à détruire les corps azotés et à amener leur azote à l'état d'ammoniaque. En présence du réactif de Nessler, l'ammoniaque donne une teinte brun rouge, qu'on compare au colorimètre avec la coloration obtenue en nesslérisant une solution titrée de sulfate d'ammoniaque.

« La destruction des matières azotées a lieu dans un tube spécial, dit tube de pyrex, très résistant, de 75 centimètres cubes de capacité, portant deux traits de repère : 35 et 50 centimètres cubes. Le tube doit être propre et parfaitement desséché...

« On y introduit 5 centimètres cubes de filtrat désalbuminé, correspondant à 0 cc. 5 de sang, 1 centimètre cube du mélange sulfo-phosphorique et un fragment de quartz bien sec. Porter à l'ébullition jusqu'à ce que les capeurs acides remplissent le tube (3 à 7 minutes). Recouvrir

l'orifice du tube avec une fiole conique renversée et baisser la flamme pour maintenir une douce ébullition pendant deux minutes au moins, en chauffant encore, si c'est nécessaire, jusqu'à ce que le liquide soit incolore. Plonger dans l'eau froide pendant une minute et demie. Ajouter 20 centimètres cubes d'eau, refroidir jusqu'à la température du laboratoire et parfaire le volume jusqu'au trait de repère 35, en ajoutant de l'eau distillée. On verse alors une pipette de 15 centimètres cubes de réactif de Nessler, on bouche avec un flacon renversé, rigoureusement propre, et on mélange par agitation. Si le liquide est trouble, centrifuger et comparer avec 30 centimètres cubes de liquide étalon traité par le réactif de Nessler, en même temps que la liqueur à examiner.

« En examinant le liquide étalon sous une épaisseur de 20 millimètres, si on lit pour le liquide à analyser sur l'échelle de l'appareil et après égalisation des teintes, une épaisseur exprimée par n millimètres, on aura :

$$\frac{20}{n} \times 30 \text{ milligrammes}$$

d'azote non proétique, en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang. » (1).

---

(1) Hugounenq : *Loc. cit.*

CHAPITRE IV

Etude des Diastases et de leur utilisation en thérapeutique organo-zymothérapie

I. — Généralités

La diastase se présente sous la forme d'une poudre blanche ou grisâtre, amorphe, soluble lentement dans l'eau froide. C'est un corps colloïdal, susceptible de se fixer sur les matières étrangères et d'être retenu par les filtres en terre poreuse.

Les solutions de diastase précipitent plus ou moins lorsqu'on les additionne d'alcool, ou lorsqu'on les sature avec certains sels neutres tels que sulfate de soude de magnésie ou d'ammoniaque. Elles précipitent également lorsqu'on les chauffe aux environs de 70 degrés. Elles décomposent l'eau oxygénée, propriété qu'on utilise souvent pour les caractériser (diastases oxydantes).

La composition d'une diastase est très complexe, l'analyse montre qu'elle contient du carbone, de l'hydrogène, de l'azote et de l'oxygène. On trouve quelquefois dans la composition une petite quantité de soufre. La difficulté d'analyser les diastases se complique encore, par suite de la difficulté d'obtenir un produit pur, exempt de matière étrangère. Ceci est presque impossible : à quelque purification qu'on la soumette, la diastase contient toujours des matières minérales à des proportions variables, mais quelquefois assez élevées.

Les autres éléments varient aussi. Ainsi la proportion d'azote a été trouvée, dans un cas, égale à 16,10 (1) et dans un autre égale à 4,57 (2). Dans le premier cas, la composition élémentaire du produit rappelle celle des matières albuminoïdes ; dans le second, elle tend vers celle des hydrates de carbone. De là trois opinions différentes sur la nature chimique de la diastase. Pour les uns, la diastase serait une substance azotée, mais différente des albuminoïdes ; pour d'autres, ce serait une matière albuminoïde pour d'autres enfin, ce serait plutôt un hydrate de carbone, ou tout au moins un composé non azoté.

La première opinion a été soutenue par Linter (3), qui a fourni une observation ne permettant pas de rapprocher la diastase des hydrates de carbone : la diastase préparée par lui, purifiée plusieurs fois par dissolution dans l'eau et précipitation par l'alcool devient plus riche en azote et plus active. D'autre part, ayant obtenu un échantillon ren-

---

(1) Osborne (Thomas) : Die chemische Natur der Diastase (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, XXXI, p. 77, 1879).

(2) Krauch : Beiträge zur Kenntniss den ungef. Fermente im Pflanzenreich (*landw. Versuchstat.*, XXXIII, p. 77, 1879).

(3) Linter (C.-J.) : Studien über Diastase (*Journal f. praktische Chemie*, XXXIV, p. 378, 1886).

fermant originairement 5,1 % d'azote et possédant un pouvoir saccharifiant représenté par 24, Linter aurait pu, par deux purifications, augmenter son pouvoir et sa teneur en aozte, qui passèrent respectivement à 34,3 et 7,5 %,

La diastase serait une matière albuminoïde d'après l'hypothèse de Brown et Héron (1). Ces deux auteurs s'appuyaient sur les faits suivants :

1° Quand on chauffe des macérations d'orge germé, la coagulation des albuminoïdes marche parallèlement avec la diminution de la puissance diastasique.

2° La diastase ne traverse pas les cloisons de terre poreuse.

Loew (2) considérait les diastases comme un produit analogue aux peptones.

La diastase serait un hydrate de carbone pour Hirscheld (3).

Cet auteur invoquait en faveur de son hypothèse les analyses suivantes faites par Zulkowski (4).

	1re analyse	2me analyse
Carbone	46,66 %	47,57 %
Hydrogène	6,32 %	6,49 %
Azote	8,12 %	5,14 %
Oxygène et soufre	36,25 %	37,64 %
Cendres	2,65 %	3,16 %

La deuxième diastase de Zulkowski, obtenue par puri-

(1) Brown u. Héron : Beiträge zur Geschichte der Stärke u. den Verwandlungen derselben (*Lieb. Ann.*, CIC, p. 865).

(2) Loew : Ueber die chemische Natür der ungeformten Fermente (*Pfluger's Arch.*, XXVII, p. 203, 1882).

(3) Hirscheld (E). : Ueber die chemische Natür der vegetabilischen Diastasen (*Pfluger's Arch.*, XXXX, 1886, p. 499).

(4) Zulkowski (K.) : Ueber die chemische Zusammensetzung der Diastasen u. der Rübengallerten (*Sitzb. d. Wien. Ak.*, LXXVII, Abath. 2, p. 647, 1878).

fication de la première, renfermait plus de carbone que la première et, de plus, elle était plus active. Hirscheld pensait alors que la diastase devait être un corps analogue aux dextrines, et que les produits azotés qui l'accompagnent seraient des impuretés.

L'hypothèse que la diastase serait une substance albuminoïde trouve des partisans chez Osborne (1) et Wroblevski (2). Ces deux auteurs considéraient la diastase comme une matière albuminoïde, mais tandis que le premier tend à en faire une matière albuminoïde coagulable, l'autre y voit plutôt une protéose. Ils ne sont, d'ailleurs, ni l'un ni l'autre, très affirmatifs.

« Les diastases ne sont donc pas des individus chimiques définis, et l'on ne sait rien sur la nature chimique de ces corps, sinon la réaction spéciale que chacun d'eux peut accomplir et qui seule le définit. » (Lambling).

II. — Quelques modes de préparation

Les modes de préparation des diastases reposent sur ce qu'elles sont précipitables par l'alcool de leur solution aqueuse, ou sur la propriété qu'elles possèdent d'être entraînées par certaines précipités dont on détermine la formation au sein des liquides qui en renferment. Les produits purs sont impossibles à obtenir, ils contiennent plus ou moins de matières étrangères, principalement des albuminoïdes et des hydrates de carbone.

---

(1) Osborne (Th.) : *Loc. cit.*
(2) Wroblevski (A.) : Ueber die chem. Beschaffenheit der amylolytischen Fermente (*Berichte der deutchen chem. Geselscharft*, XXXI, 1898, p. 1130).

Nous citerons les quelques procédés suivants :

1° *Procédé de Linter* (1). — Ce procédé n'est autre que l'ancien procédé de Payen et Persoz modifié. On fait macérer, dans de l'alcool (2 à 4 parties) à 20 %, pendant vingt-quatre heures ou davantage, une partie de la substance fraîche ou plus ou moins desséchée dont on veut extraire la diastase. On essore pour retirer le liquide et on ajoute à celui-ci deux fois, ou plus, son volume d'alcool absolu. Il se forme alors un précipité en flocons, de couleur plus ou moins jaunâtre, qui ne tarde pas à se rassembler au fond du vase.

Après un repos suffisant, on décante, on essore rapidement, puis on triture le précipité dans un mortier avec de l'alcool absolu. On filtre, on triture avec de l'éther, on lave de nouveau, et on dessèche dans le vide sulfurique. La substance ainsi obtenue est une poudre plus ou moins blanchâtre, douée d'une grande activité. Le lavage doit être fait très sérieusement, sinon, sous l'action de la lumière, le produit obtenu se foncerait et prendrait une consistance cornée.

2° *Procédé de Cohnheim* (2). — Cohnheim employa une méthode personnelle pour extraire en l'espèce la diastase salivaire. Elle est basée sur une propriété que Brucke avait mise en évidence, propriété que possèdent les ferments solubles d'être entraînés mécaniquement par les précipités que l'on produit au sein de leurs solutions.

On procède de la manière suivante :

On ajoute à la salive (puisqu'il s'agit de la salive dans

(1) Linter (C.-J.) : Studien ü. Diastase. (*Journ. fr. prak. Chemie*, XXXIV, 1886).

(2) Cohnheim (J.) : Zur Kenntniss der zuckergilden Fermente (XXVIII, 1863, A. A. P.).

l'expérience de cet auteur) filtrée, une petite quantité d'acide phosphorique tribasique, et on verse dans un volume d'eau de chaux calculé d'avance de façon que, après mélange, le liquide présente encore une réaction légèrement alcaline. On sépare par filtration le précipité de phosphate tribasique, on le délaie dans une certaine quantité d'eau, qui ne doit pas dépasser celle de la salive utilisée. On filtre au bout de quelque temps, on précipite par l'alcool, on recueille le précipité sur un filtre et on le dessèche dans le vide sulfurique.

3° *Procédé de Lebedeff* (1). — Pour extraire la zymase alcoolique, Lebedeff utilisait la simple macération de la levue desséchée.

C'est avec cette méthode que M. Maignon, professeur à l'Ecole vétérinaire de Lyon, a extrait en bloc les diastases tissulaires, que nous avons utilisées dans les observations exposées dans ce travail. M. Maignon fait macérer dans de l'eau chloroformée les poudres d'organes obtenues dans le vide sulfurique à basse température, et il précipite les filtrats par l'alcool-éther. Pour séparer les diastases des albumines coagulées, il fait un second traitement. Les diastases ainsi obtenues peuvent être purifiées par une nouvelle précipitation, suivie d'une dialyse contre l'eau distillée. Cette dialyse enlève tous les cristalloïdes précipitables par l'alcool.

Les solutions diastasiques sont stérilisées aux rayons ultra-violets et conservées dans des ampoules.

4° *Procédé de Wroblevski.* — Les ferments solubles possèdent la propriété d'être précipités de leurs solutions

(1) Lebedeff (A.) : Cité par M. Maignon (in *C. R. Acad, des Sc.*, Paris, 1922).

quand on sature celles-ci avec certains sels neutres. Cette propriété constitue la base du procédé de Wroblevski, qui l'appliqua pour extraire le ferment du malt.

Wroblevski prit mille grammes de malt finement broyé et le laissa macérer pendant vingt-quatre heures dans deux litres d'alcool à 68°. Le résidu, fortement exprimé, est délayé dans deux litres d'alcool à 45 degrés. Au bout de vingt-quatre heures, on filtre, on exprime et on fait une nouvelle macération dans deux litres d'alcool à 45°. Le traitement par l'alcool à 68° a pour objet d'enlever au malt une certaine proportion de matières étrangères. Les liquides des deux dernières macérations sont réunis, filtrés, puis additionnés de l'alcool à 96° en quantité telle que le degré de l'alcool soit finalement égal à 70°. Il se forme, après cette manipulation, un précipité qu'on laisse reposer pendant vingt-quatre heures. On le lave ensuite avec de l'alcool à 70°, puis on le redissout dans deux litres d'alcool à 45°. On filtre et on précipite de nouveau comme précédemment.

On redissout ensuite le précipité dans aussi peu d'eau que possible, et on ajoute du sulfate de magnésie à saturation. La diastase se précipite ; on la rassemble sur un filtre, on la lave avec une solution saturée de sulfate de magnésie ; on la dissout dans un peu d'eau et on soumet la solution à la dialyse pour éliminer les sels. Finalement, on précipite le liquide qui reste dans le dialyseur par un mélange d'alcool et d'éther, en ayant soin d'ajouter quelques gouttes d'une solution concentrée d'acétate de potasse. Le trouble serait insignifiant, si les sels étaient complètement dialysés. Le précipité obtenu est lavé à l'alcool absolu et à l'éther, puis desséché dans le vide.

III. — Les modes d'action

L'activité cellulaire donne lieu à une série de réactions chimiques qui sont très complexes et fort différentes les unes des autres.

En poussant plus loin l'analyse des phénomènes, on remarque qu'à côté d'un travail purement synthétique, la cellule produit aussi un travail analytique : c'est-à-dire, en d'autres termes, que la matière organique, en présence de la cellule vivante, se combine et se décompose, se reconstitue et se détruit.

Tous ces phénomènes, qui se passent dans l'organisme, sont sous la dépendance des diastases. Donc à côté de la classification chimique des diastases (hydrolases, oxydases...), on peut très bien diviser les diastases en diastases analysantes et diastases synthétisantes. (Maignon) (1).

On connaît beaucoup de diatases analysantes. Mais, comme fait remarquer M. Maignon, en ce qui concerne les diastases de synthèse protéique, les expériences *in vitro* ayant pour but de démontrer leur existence ont toujours donné des résultats négatifs. On soupçonne leur présence dans l'organisme, mais l'on n'a pu encore les mettre en évidence.

M. Maignon a fait dans cette voie une heureuse tentative : « Nous sommes parti de cette idée, dit-il, que si ces diastases synthétisantes existent, elles doivent avoir une importance considérable, puisqu'elles président à la création des tissus nouveaux chez les jeunes, à la reconstitu-

(1) F. Maignon : Recherches sur les propriétés physiologiques et thérap. des diast. tissulaires. De l'existencee des diast. synthétisantes (*C. R. Académie des Sciences*, Paris, 1922).

tion du protoplasme usé chez l'adulte et à l'élaboration de tous les produits de sécrétion externe ou interne, qui ne préexistent pas dans le sang. » C'est ainsi, en supposant que les diastases synthétisantes existent dans l'organisme, que M. Maignon a extrait en bloc ces ferments solubles des différents tissus (foie, rein, poumon, surrénales, cœur, thyroïde, pancréas...) par le procédé de Lebedeff. Nous ne nous croyons pas autorisés à dire que ces extraits ne renferment que des diastases synthétisantes ; il n'existe pas actuellement, à notre connaissance, une méthode qui permette de séparer les synthétisantes des analysantes. Donc, ces extraits doivent contenir aussi des diastases analysantes.

Comme tous les ferments solubles, les diastases tissulaires sont spécifiques. Les observations cliniques, consignées dans ce travail, démontrent leur spécificité, tout au moins en ce qui concerne les diastases hépatiques. D'autres cas cliniques obtenus dans le service de M. le professeur J. Teissier, viennent encore confirmer ce caractère important ; nous citerons quelques exemples :

A un malade atteint de syndrome d'Addison avec sclérodermie, nous donnons des comprimés de diastases surrénales. La tension artérielle est passée de 100/60 à 125/80, après quatre jours de traitement à raison de deux milligrammes de diastase par jour. (Observation de Frag..., salle Saint-Augustin, lit N° 3.)

Les diastases de poumon, données à des emphysémateux qui présentent des poussées aiguës de bronchite, ont pu faire disparaître en deux ou trois jours des ronchus et des sibilences. Les malades nous ont dit eux-mêmes qu'ils étaient moins dyspnéiques dès le lendemain du traitement.

(Observations de Tri..., salle Saint-Augustin, lit N° 13 ; de Vi..., salle Saint-Augustin, lit N° 10.)

Les diastases rénales ont une action diurétique. L'ingestion de deux comprimés (à un milligramme de diastases, par comprimé par jour, a pu relever le taux de l'urine, au bout de deux ou trois jours, de 400 centimètres cubes à 1.500, 2.000 et même quelquefois plus encore. (Observation de Si Tay..., salle Saint-Augustin, lit N° 25.)

Ces quelques exemples montrent bien que les diastases tissulaires sont spécifiques et exercent une action élective sur les organes.

En thérapeutique, les diastases tissulaires ont une importance dans le traitement des différentes affections. Elles agissent comme des excitants. Les organes atteints d'insuffisance sans lésion nette, sont comparables à des êtres vivants (graines, etc...) qui rentrent dans la vie ralentie. Sous certaines influences (chaleur, eau...) ces êtres en vie ralentie recommencent à fonctionner activement, tandis que ces mêmes influences n'ont aucune action sur les êtres morts. C'est pour cette raison que nous n'avons pas pu améliorer, par le traitement des diastases tissulaires de foie, les cirrhoses hépatiques avancées, les excitants (diastases) ne rencontrent plus les éléments nécessaires qui sont capables d'utiliser ou de recevoir ces excitations. De même pour les autres diastases : aucune amélioration dans la tuberculose avec les diastases tissulaires de poumon, aucune influence diurétique nette dans les scléroses rénales, avec les diastases tissulaires de rein, etc... Donc, pour conclure, les diastases tissulaires sont capables de rétablir le fonctionnement normal des organes atteints d'insuffisance légère ou latente ; mais elles ne sont

pas, d'après ce que nous avons pu contrôler en clinique, capables de réparer les lésions anatomiques, ni de rétablir les fonctions des organes.

Avant de terminer ce chapitre, disons quelques mots sur les doses de ces diastases tissulaires. Etant donné que l'action des diastases tisulaires et surtout une action excitante, il nous semble que les doses trop élevées ne sont point nécessaires ; il vaudrait mieux donner de petites doses, mais les répéter plus souvent. Nous les avons toujours données par comprimés d'un milligramme que M. Maignon nous a préparés, de un à trois comprimés par jour. Les doses plus élevées n'ont cependant aucun inconvénient pour les malades. L'action des diastases est donc une action catalytique (1).

---

(1) Ce travail est déjà sous presse, nous avons appris une autre note de F. Maignon qui s'efforce de démontrer l'action catalytique des diastases (*C. R. Soc. Biol.*, juin 1922).

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Néphrite hypertensive, Hémiparésie droite. Rétinite (œil gauche) Hémorragie cérébrale terminale

Four... Jean, peintre, 44 ans, entre le 25 juin 1921, à la clinique, Lit N° 7.

A. H. — Rien à signaler.

A. C. — Deux frères, dont un mort de méningite (?) à 4 ans.

A. P. — Scarlatine à 5 ans. Paludisme pendant son service militaire dans l'infanterie coloniale (cinq ans de service). Douleur (?) dans les deux genoux en 1903, colique de plomb en 1904, réformé en 1914 pour bronchite chronique. Mai 1920 : chute dans la rue, perte de connaissance, albuminurie. Mai 1921 : phlegmon de la joue.

Marié à 31 ans, femme et 3 enfants bien portants, une fausse couche de 3 mois, une grossesse en cours.

Les analyses pratiquées le 27 juin montrent 0 gr. 421 d'urée du sang, avec une constante d'Ambard de 0,180.

17 février 1922. Deuxième séjour. — Revient dans le service après un séjour dans la clinique ophtalmologique pour rétinite albuminurique.

Examen montre :

Appareil respiratoire. — En arrière, grande obscurité respira-

toire, quelques ronchus et sibilences disséminées. En avant : ronchus et sibilences.

Appareil digestif et abdomen. — Appétit conservé, mauvaise dentition, foie abaissé débordant les fausses côtes de deux travers de doigt, mais de dimension normale. Pas d'hypertrophie splénique. Pointe de hernie inguinale gauche.

Système nerveux et sens. — Hémi-hypo-anesthésie du membre inférieur droit et de l'abdomen, remontant jusqu'à la ceinture thoracique en avant et en arrière. Aux membres inférieur et supérieur droits : les muscles fléchisseurs sont de tonus diminué, tandis que le tonus des muscles extenseurs est normal.

Réflexes rotuliens sont exagérés. Pas de Babinski. Pas d'Oppenheim. Pas de trépidations épileptoïdes. Réflexe crémastérien aboli à droite, normal à gauche. Pupilles égales réagissent à la lumière.

Cœur et pression vasculaire. — Tension artérielle, 210/150. Pointe dans le sixième espace, galop présystolique, éclat marqué du deuxième bruit au foyer aortique.

Urines. — Gros disque d'albumine, pas de sucre. Pas de température à l'entrée.

Les examens du laboratoire avant le traitement par les diastases hépatiques montrent :

I. — Analyse du sang (18 février 1922) :

Urée	0,675
NH^3	0,058
N. total	0,390
N. résiduel	0,085
N. uréique	0,311
Coefficient azoturique	0,77

II. — Analyse des urines (21 février 1922) :

Volume : 1880

NH^3	par litre	0,546	en 24 heures	0,983
Urée	—	6,88	—	12,38
NaCl	—	6,44	—	11,59
P^2O^5	—	1,46	—	2,63
Albumine	—	2,25		
N. total	—	4,48		
Coefficient azoturique	—	0,70		

III. — Epreuve de la glycosurie phloridzique (20 février 1922) :

Verres No	1	2	3	4	5
	—	+ (faible)	+ (faible)	—	—

IV. — Epreuve de la crise hémoclasique (21 février 1922) :

Tension artérielle { avant, 220/150.
après, 220/150 (?).

Globules blancs { avant, 10.630.
après, 6.300.

Le 21 février 1922. — On commence le traitement des diastases hépatiques, en donnant au malade trois comprimés par jour (un le matin vers 10 heures, un l'après-midi vers 4 heures et un le soir vers 8 heures).

Voici les analyses obtenues après une semaine de traitement.

I. — Analyse du sang (2 mars 1922) :

Urée	0,667
NH^3	0,052
N. total	0,398
N. résiduel	0,092
N. uréique	0,306
Coefficient azoturique	0,79

II. — Analyse des urines (2 mars 1922) :

Volume : 3 litres

Urée	par litre	6,50	en 24 heures	19,50
Na Cl	—	7,25	—	21,75
$P^2 O^5$	—	0,68	—	2,04
Albumine	—	2,80		
Azote totale	—	3,75		
Coefficient azoturique	—	0,79		

III. — Epreuve de la glycosurie phloridzyque (28 février 1922) :

Verres No	1	2	3	4	5
	+	+	+	—	—

IV. — Epreuve de la crise hémoclasique (2 mars 1922) :

Tension artérielle	avant, 250/170. après, 250/170.
Globules blancs	avant, 6.300. après, 8.200.

OBSERVATION II

Cirrhose ancienne, Glycosurie avec asthénie, Rhumatisme, Endocardite ; insuffisance aortique, rétrécissement aortique (?) Albuminurie, Hypertension.

Geo..... Vve De...., 59 ans, lingère. Entrée le 12 décembre 1921 à la clinique. Salle B. Teissier. Lit N° 3.

A. H. — Père mort 65 ans subitement, mère morte 63 ans subitement.

A. C. — Un frère, pas de nouvelles. Pas de diabète ou goutte dans sa famille.

A. P. — Pleurésie à 17 ans, alitée pendant trois mois. A 19 ans, rhumatisme articulaire aigu, une autre atteinte à 26 ans. Réglée de 12 ans à 43 ans, règle irrégulière, avait souvent en remplacement en dehors de ses époques des épistaxis et de petits rejets de sang par la bouche. A été opérée à 38 ans par le docteur Gangolph pour affection du foie. Avait dans la suite de l'urticaire. A séjourné à la salle B. Teissier en 1905 et en 1910. C'est à son deuxième séjour, que l'on lui trouve une cardiopathie. S'est bien portée dans la suite.

Depuis un an : asthénie, gingivite expulsive, perte de l'appétit et diminution de la vision, surtout l'œil droit. Ces signes s'accentuent depuis deux mois. Depuis quinze jours, dyspnée d'effort, qui l'oblige à venir à l'hôpital.

Appareil circulatoire. — Pointe dans le Ve espace, sur la ligne mamelonnaire. Choc en dôme. Souffle systolique de la pointe se propageant vers l'aisselle et vers l'appendice xyphoïde. A la base, souffle systolique se propageant dans les vaisseaux du cou, et souffle diastolique difficile à percevoir à cause de son timbre bas. Pas de double souffle de Durozier. Tension artérielle 180/95 ; pouls : 64.

Appareil pulmonaire. — Respiration soufflante aux sommets. Léger degré d'obscurité.

Appareil digestif et abdomen. — Léger degré d'ascite. Foie est gros, déborde les fausses côtes de quatre travers de doigts. Rate hypertrophiée.

Système nerveux. — Réflexes rotuliens normaux, pupilles réagissent à la lumière, plus dilatée à droite.

Urines. — Sucre, albumine, surtout globuline.

31 décembre 1921. — *Cœur.* — Pointe dans le VIe espace en dehors du mammelon. Petit souffle diastolique très limité au IVe espace. Souffle systolique de la base discutable. Tension 195/85.

Les analyses du laboratoire montrent :

a) Avant le traitement par les diastases hépatiques :

I. — Analyse des urines (13 décembre 1921) :

Volume en 24 heures : 1 litre 900.

Urée.....	3 gr. 13	par litre
NH^3.....	0,187	—
P^2O^5.....	0,94	—
Albumine..	0,15	—
Glucose....	4,05	—

Acétones : traces.

Epreuve de la crise hémoclasique digestive provoquée par l'ingestion du lait. (29 décembre 1921.)

Cette épreuve est positive.

Tension artérielle.....	avant : 19/8 après : 17/7
Globules blancs.....	avant : 7000 après : 5500

29 décembre 1921. — On a commencé depuis le 22 décembre 1921 jusqu'au 7 janvier 1922, le traitement diastique en donnant au malade une ampoule ou un comprimé de ce produit.

b) Analyses du laboratoire obtenues après le traitement :

I. — Analyse du sang (29 décembre 1921) :

Urée.....	0,506
NH^3.....	0,059
Glucose...	5,70

II. — Analyse du sang (5 janvier 1922) :

Urée.....	0,64	par litre
NH^3.....	0,056	—
Glucose....	4,18	—

III. — Analyse des urines (5 janvier 1922) :

Volume : 1 litre 700

Urée.....	par litre	12 gr.
NH^3.....	—	0,33
Albumine...	—	0,93
Glucose.....	par litre	55 gr. 55
Acétone.....	—	traces
Na Cl.....	—	6 gr. 08

IV. — Epreuve de la crise hémoclasique digestive est négative (4 février 1922).

Tension artérielle.....	avant : 15/8 après : 15/8
Globules blancs.....	avant : 7,100 après : 7,000

OBSERVATION III

Diarrhée dysentériforme chez un ancien colonial (paludéen, dysentérique)

Merc... Lu..., comptable, 46 ans, entré le 6 janvier 1922, lit N° 36, salle Saint-Augustin.

A. H. — Mère morte à 53 ans, après ictus paralytique.

A. C. — Rien à signaler.

A. C. — Pas de maladie d'enfance. Treize ans de service dans les colonies. Paludisme et dysenterie à Madagascar à 24 ans,

récidives plusieurs années après au Tonkin, cinq ans de guerre sans aucune maladie, commotionné à Verdun. Pas d'affection vénérienne, ni éthylisme. En mai 1919, poussée aiguë de dysenterie, hospitalisé à Sainte-Eugénie (régime, sulfate de soude, ipéca). Marié, sans enfants.

Examen montre : ventre assez gros, sans ascite ; rate non perçue, sensibilité de la région hépatique, foie débordant de quatre travers de doigts. Rien aux poumons, réflexes normaux.

Tension artérielle : 110/50.

Analyses du laboratoire.

1° Avant le traitement pour les diastases hépatiques.

I. — Analyse du sang (23 janvier) :

Urée	0,225
Azote total	0,128
Coefficient azoturique	0,80

II. — Analyse des urines (23 janvier) :

Volume en vingt-quatre heures.	3.000
Urée par litre	4,50
N. Total	0,312
Coefficient azoturique	0,89

III. — Epreuve de la glycosurie phloridzique (23 janvier 1922) :

Verres N°s	1	2	3	4	5
	+	+	+	+	—

IV. — Epreuve de la crise hémoclasique (23 janvier 1922) :

Tension artérielle	avant	130/90
	après	115/80
Globules blancs	avant	5,250
	après	4,100

Le 24 janvier 1922, on donne au malade deux comprimés de diastases hépatiques.

2° Analyses après le traitement.

I. — Analyse du sang (2 février 1922) :

Urée	0,311
N. total	0,182
Coefficient azoturique	0,79

II. — Analyse des urines (2 février 1922) :

Volume	3,200
Urée	5,50
N. total	2,87
Coefficient azoturique	0,88

III. — Epreuve de la crise hémoclasique (2 février 1922) :

Tension artérielle	avant	120/80
	après	125/80
Globules blancs	avant	6800
	après	6700

OBSERVATION IV

Scarlatine ancienne. Néphrite chronique hypertensive. Rétinite albuminurique. Etat grave.

Rey H..., 27 ans. Entre le 11 juin 1921, salle Saint-Augustin, lit N° 3.

A. H. — Rien à signaler.

A. C. — Un frère bien portant.

A. P. — Rougeole et coqueluche dans l'enfance, scarlatine à 17 ans. A 7 ans, accident de bicyclette lui causa probablement une blessure de l'urètre, a uriné quelques gouttes de sang. Albuminurie persistante depuis la scarlatine. Blennorragie et hématurie à 18 ans. Cystite et pyurie dans les années qui ont suivi avec de temps à autre des hématuries. En 1917 : accident de tramway, hématuries abondantes qui ne cessèrent qu'au bout de six mois. Urétrotomie externe en décembre 1917. Epistaxis répété en février 1919. Depuis cette époque : alternatives d'amélioration et

d'aggravation. Urine variant de 700 à 2 litres parfois purulente et même sanglante.

Examen à l'entrée montre :

Cœur et pression vasculaire. — Pointe dans Ve espace en dedans du mammelon, légère impulsion présystolique, éclat du 2e ton aortique, tension artérielle = 200/150.

Poumon. — Rien à signaler.

Appareil digestif et abdomen. — Dyspepsie, constipation, aérophagie, ventre souple, foie normal, rate non perçue, rein droit mobile, pas de points douloureux.

Système nerveux et sens. — Exagération des réflexes rotuliens, pupilles égales et réagissent normalement, mouches volantes, céphalée intermittente.

Analyse des urines à cette date montre :

Volume : 1100.

13 juin. —	Urée par litre..	10,75 ;	en 24 heures..	11,83
	Na Cl — ..	8,31 ;	— ..	9,14
	P^2O^5 — ..	1,30 ;	— ..	1,65
	Albumine — ..	1,80 ;		

10 juin. — Albumine par litre : 2,55.

13 juin. — Analyse du sang : urée par iltre : 0,602.

10 août. — Le malade est envoyé à la Clinique Urologique.

24 août. — Revient à la clinique. L'état du malade est le suivant : urine environ un litre et demi en vingt-quatre heures. Urines claires dans la journée et troubles depuis minuit jusqu'au réveil, débit non influencé par la position debout ou assise comme antérieurement. Les troubles dyspeptiques ont disparu et le malade continue à garder le cou serré (aérophagie). Constipation moindre, langue légèrement saburrale, ventre souple, matité hépatique normale, pas d'hypertrophie splénique. Battements aortiques épigastriques. Aorte abdominale non douloureuse. Les autres signes sont les mêmes qu'à l'entrée.

16 novembre. — Examen ophtalmoscopique : Lésions typiques de rétinite albuminurique, sans tendance nette au groupement stellaire.

Avant le traitement par les diastases du foie, les examens du laboratoire montrent :

Analyse du sang (21 novembre 1921) :

Urée	0,617	pour mille
NH^3	0,073	—
Azote total	0,294	—
Azote uréique.....	0,284	—
Azote résiduel	0,010	—
Coeffic. azoturique..	0,96	—
Acide urique	0,50	—

Analyse des urines (16 novembre) :

Volume : 1.200 cc.

Urée par litre..	10 gr. 00 ;	en 24 heures..	12 gr. 00
Na Cl — ..	8 gr. 31 ;	— ..	9 gr. 97
P^2O^5 — ..	1 gr. 54 ;	— ..	1 gr. 85
Albumine — ..	2 gr. 70 ;		
Azote total — ..	6 gr. 65 ;		
Coef. azot. — ..	0 gr. 69 ;		

Epreuve de la glycosurie phloridzique (13 novembre) : négative.

Verres N°s	I	II	III	IV	V
	—	(faible)	—	—	—

Epreuve de la crise hémoclasique (14 novembre) : positive.

Tension artérielle	avant	215/160
	après	205/150
Globules blancs ...	avant	7,500
	après	5,000

23 décembre 1921. — Traitement diastasique, un comprimé par jour.

Deux semaines après ce traitement :

Analyse du sang (7 janvier 1922) :

Urée	0,566	pour mille
NH^3	0,043	—
Azote totale	0,286	—
Azote uréique	0,260	—
Azote résiduel	0,026	—
Coeffic. azoturique..	0,91	—

Analyse des urines (9 janvier 1922) :

Volume en 24 heures, 2 litres.

Urée par litre..	12 gr. 25;	en 24 heures..	24 gr. 50
N^3 — ..	0 gr. 634 ;	— ..	1 gr. 28
Na Cl — ..	8 gr. 01 ;	— ..	16 gr. 01
$P^2 O^5$ — ..	1 gr. 22 ;	— ..	2 gr. 44
Albumine — ..	1 gr. 95 ;	— ..	
Azote total — ..	6 gr. 34 ;	— ..	
Rap. azot. — ..	0 gr. 88 ;	— ..	

Epreuve de la glycosurie phloridzique (5 janvier 1922) : négative.

Verres N^os	1	2	3	4	5
	—	+	—	—	—

Epreuve de l'hémoclasie digestive (2 janvier 1922) : positive.

Tension artérielle.	après	195/140
	avant	205/150
Globules blancs...	avant	6.000
	après	4.800

16 janvier 1922. — On administre de nouveau les diastases du foie en augmentant la dose : 3 comprimés par jour.

Les résultats ci-dessous ont été obtenus dix jours après le traitement, et ils indiquent une amélioration très marquée.

I. — Analyse du sang (26 janvier) :

Urée	0,521
NH^3	0,035
Azote total	0,308
Azote résiduel	0,066
Coefficient azoturique	0,78

II. — Analyse des urines (26 janvier) :

Volume : 2.600.

NH^3..... par litre	0 gr. 686 ;	en 24 heures..	1 gr. 76
Urée .... —	9 gr. 13 ;	— ..	23 gr. 79
Na Cl .... —	7 gr. 25 ;	— ..	18 gr. 85

P^2O^5	—	1 gr. 38;	—	..	3 gr. 58
Azote total	—	4 gr. 77;	—	..	
Acide uriq°	—	0 gr. 42;	—	..	
Coefficient d'oxydation.....		0 gr. 88;	—	..	

IV. — L'épreuve de la glycosurie phloridzique est redevenue positive (28 janvier 1922).

Verres N°s	1	2	3	4	5
	+	+	+	+	—

V.— Epreuve de la crise hémoclasique est négative (8 février) :

Tension artérielle.	avant	190/140
	après	190/140
Globules blancs...	avant	8.500
	après	8.200

On a cessé le traitement diastasique le 10 février 1922. Quinze jours après, on a refait l'épreuve de crise hémoclasique digestive provoquée par le lait, elle est restée négative :

Tension artérielle.	avant	20/15
	après	20/15
Globules blancs...	avant	5,500
	après	5,700

OBSERVATION V

Mal comitial. Scorbut.

Ro... J..., sellier, 42 ans, entré le 19 octobre 1921, salle Saint-Augustin, lit n° 33.

A. H. — Rien à signaler.

A. H. — Un frère épileptique.

A. P. — Pas de maladie d'enfance, ni hémophilie, ni intoxication. Pas d'éthylisme.

Depuis quatre mois, le malade fait sa cuisine lui-même, rarement d'aliment frais. Début progressif depuis cinq à six semaines par des douleurs dans les jambes inférieures; marche plus aiguë depuis une quinzaine de jours.

Son mal comitial a commencé vers 36 ans.

A l'entrée. — Pâleur très accusée de la face. Purpura des membres inférieurs et du membre supérieur gauche. Indurations sous-dermiques douloureuses au niveau des membres inférieurs: mollet droit cuisses droite et gauche. Lésions gingivales très accusées: bourrelet atteignant à la gencive inférieure la hauteur des dents. Œdème et ulcérations de la voûte.

Foie un peu gros. Pas d'albumine dans son urine. Tension artérielle: 950/55.

Les épreuves du laboratoire démontrent de l'insuffisance hépatique:

I. — La glycosurie phloridzique est négative (5 novembre):

Verres N^os	I	II	III	IV	V
	—	+ (faible)	+ (faible)	—	—

II. — L'hémoclasie alimentaire est positive (10 novembre):

Tension artérielle.	avant	95/55
	après	85/50
Globules blancs...	avant	5.000
	après	3.700

25 novembre. — On donne au malade depuis aujourd'hui, en

même temps que son traitement approprié du scorbut, une ampoule d'un milligramme de diastases hépatiques par jour, en ingestion.

12 décembre. — Dix-sept jours après le traitement: réapparition de la glycosurie phloridzique:

Verres N°s	I	II	III	IV	V
	+	+	+	—	—

Mais persistance de la crise hémoclasique.

5 janvier. — Quarante jours après le traitement : disparition de la crise hémoclasique.

Tension artérielle.	avant	105/75
	après	105/75
Globules blancs...	avant	5,060
	après	5,125

L'analyse de son urine, faite le même jour, montre un rapport azoturique très élevé:

Urée par litre.....	11 gr.
Azote total	5 gr. 34
Rapport azoturique.....	0,94

28 février 1922. — L'amélioration s'est maintenue :

I. — La glycosurie est toujours positive:

Verres N°s	I	II	III	IV	V
	+	+	+	—	—

II. — L'hémoclasie alimentaire est toujours négative :

Tension artérielle..	avant	130/80
	après	130/80
Globules blancs...	avant	4,062
	après	4,075

OBSERVATION VI

Néphrite chronique. Exophtalmie. Néoplasme du col utérin. Fistule vésico-vaginale.

Lay... Mad..., couturière, 45 ans, entrée le 14 septembre 1921, salle B. Teissier, lit n° 16.

A. H. — Père mort à 75 ans d'une affection cardiaque, mère morte à 65 ans de la grippe.

A.C. — Huit frères et sœurs, dont quatre morts en bas âge d'affection indéterminée.

A. P. — Rougeole, scarlatine et fièvre typhoïde dans l'enfance. Réglée de 13 à 40 ans régulièrement. En 1915, hémorragies utérines survenant entre les règles. Soignée par un médecin pendant un an avec deux applications de radium. En 1919 : apparition d'une fistule vésico-vaginale. En juillet 1921 : la malade constate que ses jambes enflent et en même temps elle a des vomissements, céphalée, douleurs lombaires et abdominales. Albuminurie a été constatée par un médecin.

A l'entrée : Néoplasme du col utérin. Fistule vésico-vaginale. Pyélonéphrite. Douleurs abdominales irradiées dans les lombes surtout à droite. Yeux saillants. Troubles visuels (papillons). Céphalées. Tension artérielle : 18/10. Galop présystolique. Pas de sucres, gros disque d'albumine dans les urines.

Le traitement diastasique a été fait depuis le 23 novembre 1921. On donne à la malade une ampoule de foie (un milligr. de diastase) en ingestion et une ampoule de rein (un milligr. de diastase) en injection sous-cutanée tous les jours.

Les examens du laboratoire pratiqués avant et après le traitement sont les suivants :

A. — Avant le traitement diastasique :

I. — Epreuve de la glycosurie phloridzique (21 nov.) : négative.

Verres N^os	I	II	III	IV	V
	—	—	—	—	—

II. — Epreuve de l'hémoclasie digestive (23 nov.) : positive.

Tension artérielle	avant :	150/90
	après :	140/80
Globules blancs	avant :	6250
	après :	5125

B. — Pendant le traitement, on a recherché les épreuves (10 déc.), la glycosurie phloridzique est devenue normale, tandis que la crise hémoclasique est restée toujours positive.

I. — Epreuve de la glycosurie phloridzique : positive.

Verres N°s	I	II	III	IV	V
	+	+	+	+	+

II. — Epreuve de la crise hémoclasique : positive.

Tension artérielle ..... avant : 160/100
après : 150/90

Globules blancs ..... avant : 5000
après : 4062

C. — Le 28 décembre, disparition de la crise hémoclasique :

Tension artérielle ..... avant : 100/90
après : 100/90

Globules blancs ..... avant : 4060
après : 4680

OBSERVATION VII

Sclérose pulmonaire ancienne. Gros cœur (consécutivement : insuffisance cardiaque). Troubles trophiques du membre inférieur gauche.

Blanc..., marchand ambulant, 55 ans, est entré le 8 décembre 1921 à la clinique, lit n° 18.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Deux séjours à l'Hôtel-Dieu et à l'Antiquaille pour ulcère variqueux. Ethylisme avoué. Epistaxis répétés.

A l'entrée, le malade présente : faciès éthylique (nez rubicond), météorisme sans ascite nette, subictère conjonctival, varices énormes du membre inférieur gauche avec œdème et troubles trophiques. Foie accessible sous les fausses côtes à la palpation. Rate percutable, mais le ballonnement abdominal empêche de la palper. Sibilences généralisées et respiration emphysémateuse dans toute l'étendue des deux poumons.

Tension artérielle : 16/8 ; pointe du cœur dans VIe espace, souffle systolique à la pointe se propageant vers l'aisselle.

Gros disque d'albumine à l'entrée. Température : 37° 8.

Les analyses du laboratoire, avant le traitement par les diastases hépatiques, montrent :

I. — Analyse des urines (17 janvier 1922) :

Volume : 1100 cc.

Urée	par litre	9,38	en 24 heures	10,32
Azote total	—	4,91		
Azote uréique	—	4,30		
Coefficient azoturique.....		0,87		

II. — Epreuve de la glycosurie phloridzique : normale (8 décembre).

III. — Epreuve de l'hémoclasie : positive (9 décembre).

Tension artérielle	avant :	15/010
	après :	14/9
Globules blancs	avant :	6000
	après :	3380

20 janvier 1922 : On commence depuis ce jour le traitement : Trois comprimés de diastases hépatiques par jour.

Les analyses du laboratoire après ce traitement sont :

I. — Analyse des urines (17 février 1922)

Volume : 3 litres 100

Urée	par litre	7,13	en 24 heures	22,10
Azote total	—	3,76		
Azote uréique	—	3,28		
Coefficient azoturique.....		0,88		

II. — Epreuve de la glycosurie reste toujours normale.

III. — Epreuve de l'hémoclasie digestive : négative (15 février).

Tension artérielle	avant :	11/8
	après :	12,5/9
Globules blancs	avant :	5000
	après :	5630

OBSERVATION VIII

Bacillose : forme bronchitique

Dif... V..., ouvrier, 50 ans, entre le 16 février 1922 à la clinique, salle Saint-Augustin, lit n° 26.

A. H. — Rien à signaler.

A. C. — Trois sœurs mortes en bas âge. Huit frères et sœurs bien portants.

A. P. — Pas de maladies dans l'enfance. Fièvres paludéennes à Madagascar et en Algérie en 1895. Chancre mou avec bubon. Ethylisme avoué. Etait sujet aux bronchites. Des accès d'étouffement depuis trois hivers. Vient au service pour cette raison.

Examen à l'entrée montre :

Appareil pulmonaire : Ronchus et sibilences généralisées et respiration très emphysémateuse des deux côtés en avant et en arrière sur toute la hauteur des deux poumons. Foyers de râles fins au poumon droit.

Rien aux autres appareils. Les épreuves (glycosurie phloridzique et crise hémoclasique) démontrent un foie nettement défaillant.

I. — Epreuve de la glycosurie phloridzique :

Verres N°	1	2	3	4	5
	—	—	—	—	—

II. — Epreuve de la crise hémoclasique :

Tension artérielle	avant : 155/100 après : 140/90
Globules blancs	avant : 8125 après : 6250

Le 20 février 1922 : On commence le traitement organo-zymothérapique : deux comprimés de diastases hépatiques par jour.

Le 27 février : Une semaine après le traitement, la glycosurie présente le résultat suivant :

Verres N°	1	2	3	4	5
	—	—	+	—	—

Le sucre apparaît au troisième verre. On continue le même traitement.

Le 6 mars, l'épreuve de la glycosurie phloridzique pratiquée deux semaines après le traitement, montre une amélioration manifeste :

Verres N°	1	2	3	4	5
	+	+	+	+	—

La crise hémoclasique digestive a disparu.

Tension artérielle ..... avant : 170/100
après : 170/100

Globules blancs ..... avant : 6800
après : 7000

OBSERVATION IX

Tuberculose pulmonaire ulcéreuse. Gros foie avec léger degré d'ascite

Ro... Cl..., fondeur, 51 ans, entre dans la clinique le 8 mars 1922, salle Saint-Augustin, lit n° 12.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Rien à signaler, sauf éthylisme, nie affection vénérienne. Hémoptysie au mois de janvier de cette année. Depuis voix rauque, dyspnée.

Examen à l'entrée montre :

Poumons. — En arrière : matité des deux sommets et résistance aux doigts plus marquée à gauche qu'à droite. Craquements humides et souffle au sommet gauche. Rien à la base gauche. Quelques râles inspiratoires au sommet droit. Ronchus et sibilences disséminés dans le reste du poumon.

En avant, à gauche : pot fêlé et percussion douloureuse sous la clavicule. A l'auscultation, on entend les mêmes signes qu'en arrière, plus les gros frottements et râles sous-crépitants au-dessous du mammelon. A droite : gros frottements dans la région sissurale tournant vers l'aisselle.

Expectoration mucopurulente, contenant nombreux bacilles de Koch.

Rien à signaler aux appareils. Pas d'albumine. Température oscillante. Tension artérielle : 105/75.

Les épreuves du laboratoire montrent :

I. — Glycosurie phloridzique normale (9 mars 1922).

Verres N°s	I	II	III	IV	V
	+	+	+	+	—

II. — Crise hémoclasique digestive négative (10 mars).

Tension artérielle ..... avant : 110/80 / après : 100/75

Globules blancs ..... avant : 5200 / après : 2750

III. — Les coefficients azoturiques de l'urine et du sang sont bas :

a) Analyse du sang :

Urée	0,225
Azote total	0,144
Coefficient azoturique	0,72

b) Analyse de l'urine :

Volume en 24 heures : 800 cc.

Urée	par litre	20 gr. 25	en 24 heures 17 gr. 80
Azote total	—	0 gr. 72	
Coefficient azoturique.....		12 gr. 72	

Du 14 au 30 mars 1922, on donne au malade deux comprimés de diastases hépatiques par jour. Au bout de ce traitement, on refait les mêmes épreuves du laboratoire.

I. — Hémoclasie digestive est devenue négative :

Globules blancs ..... avant : 120/75 / après : 125/80

Tension artérielle ..... avant : 4500 / après ; 4450

[illegible] — [illegible] coefficient azoturique :

[illegible]

Urée	0,312
Azote total	0,182
Rapport azoturique	0,78

[illegible]

Volume : 1800 cc.

[illegible]	par litre	11 gr. 88
[illegible] total	—	6 gr. 50
[illegible]fficient azoturique		0 gr. 80

OBSERVATION X

Bacillose fibro-caséeuse des deux sommets.
Troubles gastro-intestinaux

[illegible] 1922 salle B. Teissier, lit n° 3.

A. H. — Rien à signaler.

[illegible] moyenne, ne s'est pas reproduite depuis.

Entrée : la malade est assez maigre. Examen montre :

[illegible] râles de bronchite.

En arrière à droite : Douleur à la pression dans fosse sus-[illegible] après la toux. Rien à la base.

Rien aux autres organes.

Tension artérielle : 125/75.

I. — L'épreuve de la glycosurie phloridzique est normale (29 mars).

II. — La crise hémoclasique est positive.

Tension artérielle	avant :	125/75
	après :	110/65
Globules blancs	avant :	8500
	après :	7100

Du 30 mars au 14 avril, traitement par les diastases hépatiques.
14 mars : Disparition de la crise hémoclasique digestive :

Tension artérielle	avant :	110/60
	après :	110/60
Globules blancs	avant :	8700
	après :	10600

CONCLUSIONS

D'après les études que nous venons d'exposer, nous pouvons conclure :

I. — La crise hémoclasique digestive provoquée par l'ingestion d'une certaine quantité de lait, suivant la méthode de F. Widal, P. Abrami et M. Iancovesco, quand elle est positive, comme l'ont démontrée ces auteurs, indique une insuffisance légère ou latente du foie.

II. — La glycosurie phloridzique, quand elle est négative, indique un degré d'insuffisance plus avancé du foie que la crise hémoclasique digestive.

III. — Le coefficient ou rapport azoturique ne renseigne que d'une façon imprécise sur l'état du foie. Même quand ce rapport est normal, le foie peut être atteint d'une insuffisance, décelable par les épreuves de la crise hémoclasique et de la glycosurie phloridzique. Mais, toutefois, on peut considérer, quand ce rapport est élevé dans un organisme sain, que la desassimilation des albuminoïdes est presque complète.

IV. — En combinant les épreuves de la crise hémoclasique digestive et de la glycosurie phloridzique dans l'étude

des maladies du foie, on constate d'abord la production de la crise hémoclasique digestive, ensuite la disparition de la glycosurie phloridzique.

V. — Les diastases tissulaires du foie ont une action heureuse dans les insuffisances hépatiques légères ou latentes, mais elles n'ont pas grande efficacité, quand l'organe est anatomiquement lésé.

VI. — Sous l'influence du traitement de certaines insuffisances hépatiques par les diastases tissulaires du foie, on note la réapparition de la glycosurie phloridzique d'abord et la disparition de la crise hémoclasique digestive provoquée ensuite.

VII. — Les diastases tissulaires du foie peuvent relever le rapport azoturique dans certains cas.

Le Président de la Thèse,
J. TEISSIER.

Vu,
Le Doyen :
Jean LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 14 Juin 1922.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Achard et Castaigne. — Diagnostic de la perméabilité rénale (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 avr. 1897).

2. — Achard et Delamare. — La glycosurie phloridzique et l'exploration des fonctions rénales (*C. R. Soc. Biol.*, 1896, p. 48).

3. — Arthus (M). — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 817-819).

4. — Arthus (M). — De l'anphylaxie à l'immunité (Paris, Masson, édit., 1921).

5. — Aubertin (E). — Les procédés de recherches de l'insuffisance hépatique (*Gaz. des Hôp.*, 95e année, n° 37, 13 mai 1922).

6. — Bachmann (L). — Rapport azoturique dans quelques maladies infectieuses (*Th. Méd.*, Paris 1902).

7. — Bayrac. — Etude du coefficient azoturique (*Th. Méd.*, Lyon, 1887).

8. — Besredka. — Anaphylaxie et antianaphylaxie (Paris, Masson, édit., 1907).

9. — Bield u. Kraus. — Experimentelle Studien über Anaphylaxie (Wien. klin. Woch., 1909, p. 363).

10. — Billard. — Idiosyncrasie et déséquilibre lipoïdique humoro-cellulaire (*J. Méd. Français*, XI, N° 3, 1922).

11. — Billard et Maltet. — Essais de sérothérapie contre le rhume des foins et contre l'asthme (*J. de Physiol. et de Path. générales,* 1907).

12. — Bordet (J.). — Le mécanisme de l'anaphylaxie (*C. R. Soc. Biol.,* 1913).

13. — Bouché et Hustin. — Le choc sérique léger chez l'homme (*La Presse Médicale,* 1921).

14. — Bouchard. — Traité de Pathologie générale (Paris, Masson, édit.).

15. — Boulud (R). — Le coefficient azoturique dans les affections rénales (*Lyon Médical,* 1912).

16. — Bret et Boulud. — Le coefficient azoturique de l'urine dans les affections rénales et cardio-rénales (*J. d'Urologie,* 15 août 1913).

17. — Brodin (P.). — Les variations de l'azote résiduel du sérum sanguin (*Th. Méd.,* Paris, 1913).

18. — Charcot. — Leçons sur les maladies du foie (Paris, 1877).

19. — Charlier. — Sur le dédoublement de la phloridzine au niveau des reins (*C. R. Soc. Biol.,* 11 mai 1901).

20. — Chauffard. — Séméiologie chimique et physique du foie (*Ann. de la Faculté de Médecine de Paris,* 1919).

21. — Cloupet. — Contribution à l'étude clinique des fonctions rénales à l'étude de la phloridzine (*Th. Méd.,* Toulouse, 1899-1900).

22. — Coolen. — Contribution à l'étude de l'action physiologique de la phloridzine (*Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique,* Bruxelles, 1894, VIII, p. 559).

23. — Courmont (J.), Boulud, Savy et Blanc-Perducet. — Sur le coefficient azoturique du sérum (*Lyon Médical,* 1913, p. 235).

24. — Courmont (J.), Boulud, Savy et Gaté. — Nouvelles observations (*ibid*).

25. — Dehon (M.). — Sur la technique de la détermination du coefficient azoturique et sur l'importance de quelques causes physiologiques et pathologiques

qui font varier ce coefficient (*J. de physiol. et de pathol. gén.*, 1905, p. 497 et suivantes).

26. — Delaunay. — Elimination urinaire de l'azote (*Biologie médicale*, 1911, p. 369).

27. — Delaunay. — Contribution à l'étude des acides aminés (*Th. Méd.*, Bordeaux, 1910).

28. — Desgrez et Ayrignac. — De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients urologiques (*C. R. Acad. Sc.*, 1906).

29. — Desmoulière (A). — Les substances azotées de l'urine et la détermination du rapport azoturique (*Ann. des Malad. Vén.*, 1909, p. 247).

30. — Doerr (R.). — Ueber Anaphylaxie (Wien. Klin. Woch. XXI, 1908 et 1912).

31. — Donzé et Lambling. — Sur le dosage de l'urée (*C. R. Soc. Biol.*, 1903).

32. — Duclaux. — Traité de microbiologie, Paris 1899.

33. — Dufourt (E.). — Sur la valeur biologique du coefficient azoturique (*Lyon Médical* civ, 19 mars 1905).

34. — Fiessinger (Noël) et Clogne (René). — La fonction du foie dans le métabolisme protéique (*J. Méd. Français*, xi, N° 2, 1922).

35. — Friedberger (E.). — Die Rolle des Komplimentes bei der Anaphylaxie (*Zeit. f. Immunit.*, vii, 1910).

36. — — Ueber Anaphylaxie (*Ibid.*, viii, 1910).

37. — — Zur Theorie der Anaphylaxie (*Berl. Klin. Woch.*, 1910, xlvii).

38. — Garnier (Marcel). — Le diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire (*J. Méd. Français*, xi, N° 2).

39. — Garrelon et Santenoise. — Variations leucocytaires du choc peptonique et modification du système nerveux organo-végétatif (*C. R. Soc. Biol.*, 19 novembre 1921).

40. — Gérard. — Sur le dédoublement des glucosides par l'extrait aqueux d'organes animaux (*C. R. Soc. Biol.*, 26 janvier 1901).

41. — Glaessner. — Der Phloridzindiabetes (*Centralb. f. Pathol. des Stoffwechsels*, 1905).

42. — Gouget (A.). — L'insuffisance hépatique, Collection Léauté, Paris.

43. — Haskins (H. D.). — Nitrogenous metabolism as affected by diet and by alkaline diuretics (*J. of bio. chemistry*, II, 1906).

44. — Hédon. — Action de la phloridzine chez les chiens rendus diabétiques par extirpation du pancréas (*C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1897).

45. — Hugounenq (L.). — Précis de chimie physiologique et pathologique (Collection Testut, Paris, 1921).

46. — Huot. — Recherches expérimentales sur l'action physiologique de la phloridzine (*Th. Méd.*, Bordeaux, 1902-1903).

47. — Ingelraus et Dehon.— Recherches sur la valeur clinique de quelques signes urinaires considérés comme révélateurs de l'insuffisance hépatique (*Archives de Méd. exp.*, XV, 1903).

48. — Javal (A.). — Diminution du rapport azoturique humoral dans différents états pathologiques (*C. R. Soc. Biol.*, 8 mars 1913).

49. — King-Li-Pin. — Influence de la périsympathectomie des vaisseaux se rendant au foie sur la pression artérielle et le nombre des leucocytes (*C. R. Soc. Biol.*, 1922).

50. — — Voy. Martin.

51. — Kopazewski. — Série de mémoires de 1917 à 1921 (*C. R. Acad. Sc.*).

52. — Kopazewski et Mutermilch (S.). — Sur l'origine des anaphylotoxines (*C. R. Soc. Biol.*, 1914).

53. — Kopazewski et Roffo (A.-H.) et Roffo (Mme H.-L.). — Anesthésie et anaphylaxie (*C. R. Acad. Sc.*, 7 juin, p. 1409).

54. — Kopazewski et Gruzewska (Mme Z.). — La toxicité sérique et les propriétés physiques des sels colloïdaux (*C. R. Acad. Sc.*, 12 janvier 1920, p. 133).

55. — Kolisch und Pineles. — Wirkung des Phloridzins auf die Gesätze (*Ges. f. inn. Med. u. Kinderh.*, Wien, 1905).

56. — Kolisch und Biedl. — Ueber Phloridzindiabetes (*Hongr. f. inn. Med.*, 190).

57. — Koninck (de). — Mémoire sur les propriétés et l'analyse de la phloridzine, Louvain, 1835.

58. — Knopf. — Beitrage zur Kenntnitz der Phloridzindiabetes (*Arch. f. exper. Pathol. u. Therapie*, 1903, Bd 49).

59. — Labbe (Marcel) et Bith (Henri). — Les insuffisances fonctionnelles du foie (*Ann. de Médecine*, tome vii).

60. — Labbe (M.). — Insuffisance hépatique et acidose (*J. Méd. Français*, xi, N° 2, 1922).

61. — Lambling. — Précis de biochimie (Paris, Masson, édit., 2e édition, 1919).

62. — Lazarus. — Experimentelle Hypertrophie der Langerhanschen Pancreas Inseln bei der Phloridzin Glycosurie (*Munch. Med., Woch.*, 1907, N° 49).

63. — Lépine (R.). — Contribution à l'étude de l'excrétion de l'azote total et de l'azote des matières extractives de l'urine (*Mém. Soc. Biol.*, 1880).

64. — — Sur l'existence de la glycosurie phloridzique chez le chien ayant subi la section de la moelle (*C. R. Acad. Sc.*, 1895).

65. — — Le diabète sucré (Paris, F. Alcan, édit., 1909).

66. — Lépine et Boulud. — Sur la production du sucre dans le rein chez le chien phloridziné (*C. R. Acad. Sc.*, 1904).

67. — Levene. — Studies on phloridzin glycosuria (*J. of physiology*, 1894).

68. — Lumière (A.). — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants (Paris, Masson, édit., 1921).

69. — — Choc anaphylactique et colloïdoclasie (*Presse Méd.*, 1921).

70. — — Etat colloïdal et anaphylaxie (*J. Méd. Fr.*, xi, 3, 1922).

71. — Maillard. — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore (*J. de physiol. et de path. géné.*, 1908 et 1909).

72. — Martin (J.-F.) et Vassitch (M.). — L'épreuve de la phloridzine et la crise hémoclasique dig. pro. dans les néphrites chroniques. Considérations cliniques (*J. de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1922, N° 49).

73. — Martin (J.-F.), Kink-Li-Pin et Vassitch (M.). — De l'exploration de la fonction glycogénique et de la fonction protéopexique du foie en clinique (*Bull. Méd. Franco-Chinois*, Pékin, 1922, sous presse).

74. — Martin (J.-F.), King-Li-Pin et Vassitch (M.).— Effets de l'administration des diastases tissulaires hépatiques sur la crise hémoclasique dig. pro. et la glycosurie phloridzique (*C. R. Acad. Sc. de Paris*, 1922).

75. — Maignon (F.). — De l'existence des diastases de synthèse. Explication des effets de l'organothérapie. Une nouvelle méthode thérapeutique : l'organo-zymothérapie (*C. R. Soc. Biol.*, lxxxvi, p. 441, 1922).

76. — — Conséquences de la spécificité d'organe des diastases tissulaires. Utilisation de ces dernières, pour la détermination de l'organe dont l'insuffisance est la cause d'un état pathologique déterminé. Application de ces données à l'étude du rôle physiologique de certains organes (*C. R. Soc. Biol.*, p. 444, 1922).

77. — — Recherches sur les propriétés physiologiques et

thérapeutiques des diastases tissulaires. De l'existence des diastases synthétisantes (*C. R. Acad. Sc.*, t. 174, 1922).

78. — MAIGNON (F.). — Utilisation des diastases tissulaires pour la détermination de l'organe dont l'insuffisance fonctionnelle est la cause d'un état pathologique déterminé. Application de cette méthode clinique à l'étude du rôle physiologique de certains organes (*Ibid.*).

79. — — Effets cliniques des diastases tissulaires de muscles lisses. Contribution à l'étude étiologique de la constipation (*C. R. Soc. Biol.*, 1922).

80. — — Effets cliniques des diastases tissulaires de foie, d'estomac, d'intestin... Interprétation des résultats. Discussion de l'hypothèse envisageant les substances employées comme des catalyseurs biologiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1922).

81. — MERCIER (R.). — Rôle des lipoïdes dans l'anaphylaxie (*Th. Méd. de Montpellier*, 1921).

82. — MERING (von). — Ueber kunstlichen Diabetes (*Centralb. f. d. Med.*, Wiss, 1885).

83. — MINKOWSKI. — Untersuchungen am Diabetes Millitus nach Extirpation des Pancreas (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1893).

84. — MINKOWSKI et THIEL. — Ueber experimentellen Glycosurie bei Vogel. (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1887).

85. — MONGOUR et GENTES. — Glycosurie alimentaire, glycosurie phloridzique et bleu de methylene (*C. R. Soc. Biol.*, 1899).

86. — MOREIGNE. — Etude sur les méthodes de dosage de quelques éléments importants de l'urine (*Th. Méd.*, Paris, 1895).

87. — MORCHOISNE. — Les variations physiologiques du rapport azoturique (*Th. Méd.*, Paris, 1904).

88. — Morel (Alb.) et Mouriquand (G.). — Recherches sur l'urée et les corps azotés du sang des typhiques (*Lyon Méd.*, 1913).

89. — Munch. — Existe-t-il un diabète rénal ? (*Semaine Médicale*, 12 mars 1902).

90. — Mutermilch. — Action toxique du sérum de cobaye kaoliné (*Ann. Institut Pasteur de Paris*, xxvii, N° 1, 1913).

91. — Nicolle et Abt ; Et. Nicolle et Pozerski. — Une conception générale des anticorps et leurs effets (*Ann. Inst. Pasteur de Paris*, xxii, 1908).

92. — Nolf. — De l'anaphylaxie (*Arch. internat. de Physiol.*, 1910, p. 37).

93. — — Les albumines et peptones sont-elles absorbées par l'épithélium intestinal ? (*J. de physiol. et de pathol. générales*, 1907, p. 925).

94. — — Rôle de l'épithélium intestinal dans l'assimilation de l'azote alimentaire (*Ibid.*, p. 957).

95. — Noorden (von). — Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin, 1907, tome i.

96. — Ouchinsky. — Des échanges gazeux et de la calorimétrie chez les chiens rendus glycosuriques (*Arch. de Méd. exp.*, 1893).

97. — Portier (P) et Richet (Ch.). — De l'action anaphylactique de certains venins (*C. R. Soc. Biol.*, 1902).

98. — Paderi. — Sul mecanismo d'azione della florizzina (*Societa medico-chirugica di Pavio*, 1897).

99. — Pagniez. — A propos des variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'action nerveuses immédiates (*C. R. Soc. Biol.*, 1921).

100. — Pavy. — Le diabète (Baillière, édit., 1910).

101. — Pavy, Brodie and Siau. — On the mecanism of phlorhidzin glycosuria (*J. of physiology*, xxix, 1903).

104. — QUINQUAND. — Action des glycosides et principalement de la phloridzine sur l'organisme (*C. R. Soc. Biol.*, 1889).

105. — REBATTU (J.). — Etude critique de l'épreuve de la phloridzine (*Th. Méd. Lyon*, 1909-1910).

102. — PICK. — Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlenhydratsstoffwechsel (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1894.

103. — POEHL. — Action physiologique de la spermine (*C. R. Acad. Sc.*, 1892).

106. — RICHET (Charles). — L'anaphylaxie. Paris, Félix Alcan, édit., 1914.

107. — RICHET Fils et GODLEWSKI (H.). — Causes, diagnostic et mécanisme du choc (*J. Méd. Fr.*, XI, N° 3, 1922).

108. — RIVA-ROCCI. — Azione del bagno di aria compressa sul diabete florizzinico (*Gazz. Med. di Torino*, XLIII, p. 983, 1892).

109. — ROBIN (Alb.). — Thèse de la Faculté de médecine, Paris, 1877.

110. — — De la méthode oxydante dans le traitement des fièvres (*Mém. Soc. Biol.*, 1886 et 1887).

111. — ROGER (H.). — Les maladies infectieuses. Paris, 1902.

112. — — La physiologie normale et pathologique du foie. Paris. Collection Léauté.

113. — ROSENAU (M.-J.) and ANDERSON (J.-F.). — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum (*Hyg. lab. bul.*, N° 29, 1906).

114. — SALLERIN. — Le dosage de l'urée et le rapport azoturique (*Th. de Lille*, 1902).

115. — SEELIG. — Ueber Phloridzindiabetes (*Deut. Med. Woch.*, 1900).

116. — TEISSIER (J.). — Discussion à la Société médicale de Lyon, 1er février 1910 (*Lyon Médical*).

117. — Teissier, Sarvonat et Rebattu. — Note sur les effets glycosuriques du glycogène en injections sous-cutanées (*Lyon Médical*, 10 juillet 1910).

118. — Teissier et Rebattu. — Note sur l'épreuve de la phloridzine considérée comme signe d'insuffisance hépatique (*C. R. Acad. Sc.*, 4 juillet 1910).

119. — Teissier (J.). — Des néphrites azotémiques. (Rapport au Congrès international d'urologie, Paris, 1921).

120. — Tinel et Santenoise. — Vago-sympathique et choc anaphylactique (*J. Méd. Fr.*, xi, N° 3, 1922).

121. — — Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates (*C. R. Soc. Biol.*, 1921).

122. — Turin (A.). — Le coefficient azoturique de l'urine dans les affections rénales et cardio-rénales (*Th. de Méd. de Lyon*, 1913).

123. — Vassitch (M.). — Parallèle entre la glycosurie phloridzique et la crise hémoclasique digestive provoquée dans l'exploration fonctionnelle du foie (*Th. de Méd. de Lyon*, 1922).

124. — Vaughan. — Protein sensitization and its relation to some of the infectious diseases (*Zeit. f. Immu.*, t. 1, 1909).

125. — — Anaphylaxis and its relation to immunity and diseases (*Detroit M. J.*, 1912).

126. — Widal (F.), Abrami (P.) et Brissaud (Et.). — Etude de certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie (*La Presse Médicale*, 3 avril 1920).

127. — — L'anti-anaphylaxie sérique (Congrès de médecine interne, Paris, 1912).

128. — Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain. — Les variations de l'indice réfractométrique du sérum au cours des crises hémoclasiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1914).

129. — WIDAL, ABRAMI et PASTEUR-VALLERY-RADOT. — L'anti-anaphylaxie (étude générale, Pathogénie). Rapport au XVe Congrès français de médecine, Strasbourg, 1921.

130. — WIDAL, ABRAMI et LERMOYEZ (J.). — Anaphylaxie et idiosyncrasie (*La Presse Médicale*, 1922).

131. — WIDAL et RONCHÈSE. — Rapport de différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright (*C. R. Soc. Biol.*, p. 245, 1906).

132. — WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive (*La Presse Méd.*, 1920).

133. — YVON et MICHEL. — Manuel d'analyses des urines (Paris, Doin, édit., 1920).

134. — ZUNTZ. — Zur Kenntnitz der Phloridzindiabetes (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1895).

135. — ZUNZ. — Recherches sur les modifications physico-chimiques du sang au cours de l'anaphylaxie (*Zeit. Immun.*, 1913, XVII).

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos 11

Introduction 15

Chapitre I. — *L'épreuve de la glycosurie phloridzique.*

(I) Généralités 17

Théorie nerveuse 19

Théorie pancréatique 19

Théorie rénale 20

Théorie de la symbiose hépato-rénale 21

(II) Technique 24

Chapitre II. — *L'épreuve de la crise hémoclasique alimentaire provoquée*

(I) Généralités 25

Les théories chimiques 26

Les théories physiques 28

Le rôle du système vago-sympathique 32

(II) Utilisation du choc en clinique. La crise hémoclasique digestive provoquée 35

(III) Technique 38

CHAPITRE III. — *Le coefficient azoturique.*

(I) Généralités 41

(II) Composition du coefficient azoturique :

A) Azote de l'urée 42

B) Azote total 47

(III) La valeur sémiotique du coefficient azoturique.... 48

(IV) Technique 52

CHAPITRE IV. — *Etude des diastases et de leur utilisation en thérapeutique : Organo-zymothérapie.*

(I) Généralités 61

(II) Quelques modes de préparation..... 64

(III) Les modes d'action..... 68

CHAPITRE V. — Observations..... 73

CHAPITRE VI. — Conclusions..... 95

BIBLIOGRAPHIE 97

Imprimerie F. REY
57, rue Franklin,
- - - LYON - - -